

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im
Dr. von Haunerschen Kinderspital der

Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. D. Reinhardt

Bronchoalveoläre Lavage im Kindesalter

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität in München

vorgelegt von

Tobias Michael Winter

aus Eichstätt

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Giese

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Ostermann

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. P. Latzin

Dekan: Prof. Dr. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 01.02.2007

1	Einleitung	6
1.1	Bronchoskopie	6
1.2	Bronchoalveoläre Lavage	6
1.3	Ziele dieser Arbeit	8
2	Methodik.....	9
2.1	Patienten.....	9
2.2	Ausschlusskriterien	9
2.3	Erhobene Daten.....	9
2.3.1	Anamnese	10
2.3.2	Klinische Befunde.....	10
2.3.3	Apparative Befunde	10
2.3.4	Medikamente	11
2.3.5	Bronchoskopie.....	11
2.4	Einteilung in Kategorien und Unterkategorien.....	11
2.4.1	Bronchitis.....	12
2.4.2	Infiltrat.....	13
2.4.3	Interstitielle Lungenerkrankungen	13
2.4.4	Tuberkulose (TBC)	14
2.4.5	Kontrollkinder	14
2.5	Definitionen verschiedener in der Arbeit verwendeter Begriffe ...	14
2.6	BAL-Methodik	15
2.7	Statistik	15
3	Ergebnisse	17
3.1	Übersicht.....	17
3.2	Klinische Parameter.....	19
3.3	Recovery der Lavage Spülflüssigkeit	21
3.4	Vitalität der Zellen	23
3.5	Zellprofile in der BAL.....	23
3.5.1	1. Fraktion der Lavage.....	24

3.5.2	Pool der Lavage	25
3.6	Vergleich der Unterkategorien	27
3.6.1	Gesamtzellzahl	27
3.6.2	Makrophagen	29
3.6.3	Neutrophile Granulozyten	32
3.6.4	Lymphozyten	35
3.6.5	Eosinophile	38
3.7	Zusammenhang der Zellen in der 1. Fraktion und im Pool der Lavage	41
3.8	Altersabhängigkeit von Zellbestandteilen in der BAL	44
3.9	Verhältnis von Zellbestandteilen im Blut und in der BAL	46
3.10	Individualwerte der Kategorie Interstitielle Lungenerkrankungen	47
4	Diskussion	69
4.1	Allgemein	69
4.1.1	Klinische Daten	69
4.1.2	Einflüsse der BAL Methodik	71
4.1.3	Recovery	72
4.1.4	Normalwerte	73
4.1.5	Zellprofile	75
4.1.6	Altersabhängigkeit	75
4.1.7	Einfluss von Kortikosteroiden	76
4.2	Kategorien	76
4.2.1	Chronische Bronchitis und Asthma	76
4.2.2	Infiltrat bei Immunkompetenten und -inkompetenten	81
4.2.3	Interstitielle Lungenerkrankung	82
5	Patienteneinzelbeschreibungen	85
5.1	Williams-Campbell-Syndrom	85
5.1.1	Fallbeschreibung	85
5.1.2	Allgemeines	89
5.1.3	Diskussion	90
5.2	Cholesterin-Pneumonitis	92

5.2.1	Fallbeschreibung	92
5.2.2	Allgemeines	94
5.2.3	Diskussion	97
5.3	Chronisch eosinophile Pneumonie.....	98
5.3.1	Fallbeschreibung	98
5.3.2	Allgemeines	100
5.3.3	Diskussion	103
5.4	Idiopathische Lungenhämosiderose	104
5.4.1	Fallbeschreibung	104
5.4.2	Allgemeines	109
5.4.3	Diskussion	112
5.5	Alveolarproteinose	113
5.5.1	Fallbeschreibung	113
5.5.2	Allgemeines	118
5.5.3	Diskussion	121
6	Zusammenfassung	123
7	Literaturverzeichnis.....	125
8	Anhang	143
9	Abkürzungsverzeichnis	170
10	Abbildungsverzeichnis	171
11	Tabellenverzeichnis.....	173
12	Lebenslauf.....	175
13	Danksagung	177

1 Einleitung

1.1 Bronchoskopie

Die Bronchoskopie als Untersuchungsmethode dient zum einen zur makroskopischen Beurteilung der Atemwege, dabei können die Hauptbronchien und die größeren Bronchien eingesehen werden, als auch der Materialgewinnung aus der Lunge. Während die starre Endoskopie verschiedene therapeutische Eingriffe, wie z.B. eine Fremdkörperentfernung erlaubt, gilt die flexible Endoskopie als weniger invasiv, die mechanische Gefährdung ist geringer und dynamische Veränderungen der Atemwege können dargestellt werden. Zudem kann die flexible Endoskopie auch unter Sedierung und Lokalanästhesie durchgeführt werden, bei starren Bronchoskopie ist hingegen immer eine Vollnarkose erforderlich (Barbato, Magarotto, Crivellaro et al., 1997; Rieger C., Von der Hardt H., Sennhausen F.H. et al., 1999).

Heute ist die flexible Endoskopie in vielen Zentren zu Diagnostik von Stridor oder pulmonalen Infektionen bei immunsupprimierten Kindern zur Routine geworden (Nicolai, 2001). Die häufigsten Indikationen für eine Bronchoskopie sind rezidivierende oder persistierende Pneumonien, persistierende Atelektasen, therapieresistentes Giemen, Stridor, chronischer Husten, interstitielle Pneumonien, pulmonale Tuberkulosen, vermutete Lungenfehlbildungen, Fremdkörperaspirationen und Hämoptysen (Barbato, Magarotto, Crivellaro et al., 1997). Auch bei der Untersuchung von Neugeborenen bietet sich die flexible Bronchoskopie durch die immer kleiner werdenden Bronchoskope zunehmend an (Midulla, de Blic, Barbato et al., 2003).

1.2 Bronchoalveoläre Lavage

Die bronchoalveoläre Lavage (BAL) ist die selektive Spülung eines Lungenabschnitts. Hierbei kann Material wie z.B. Zellen, Infektionserreger und Surfactant aus distalen Bronchiolen und Alveolen gewonnen werden.

Der Einsatz der BAL als relativ einfache Zusatzuntersuchung zur Bronchoskopie ermöglicht weitere diagnostische Möglichkeiten, sowohl für eine ergänzende mikrobiologische Untersuchung als auch zur Probengewinnung für zytologische Analysen (Nicolai, 2001).

Hiervon abzugrenzen ist die Trachealabsaugung, die nichtbronchoskopische BAL von Frühgeborenen und die weniger etablierte Lavage über ein starres Bronchoskop (Rieger C. et al., 1999).

Es gibt mehrere Veröffentlichungen zur technischen Durchführung einer BAL sowie zu Normalwerten im Erwachsenen- und Kindesalter (de Blic, Midulla, Barbato et al., 2000; Nicolai, 2001; Ratjen, Bredendiek, Brendel et al., 1994; Ratjen & Bruch, 1996; Riedler, Grigg, Stone et al., 1995).

Man lavagiert in der Regel den Mittellappen oder die Lingula, bei lokalisierbaren pathologischen Prozessen, wie z.B. einem Infiltrat, wird die betroffene Region lavagiert. Allerdings scheint der Ort der Lavage bei Lungengesunden die Zytologie nicht zu beeinflussen (Midulla, Villani, Merolla et al., 1995).

Als Komplikationen können in bis zu 48% Fieber und flüchtige Lungeninfiltrate in den ersten 24 Stunden auftreten (Picard, Schwartz, Goldberg et al., 2000). Blutungen sind bei Blutungsneigung und Thrombozytopenie beschrieben (Rieger C. et al., 1999).

Als klare Indikationen für eine BAL gilt die Erregerdiagnostik bei immunsupprimierten Kindern, da die BAL zu einem besseren Management der Lungenerkrankungen beitragen kann (Park, Fogarty, & Brogan, 2002).

In der Diagnostik der Tuberkulose ist heutzutage induziertes Sputum Mittel der Wahl. Sputum kann aber erst ab einem Alter von 6-8 Jahren gewonnen werden. Es gibt Hinweise darauf, dass die Untersuchung von Magensaft der BAL überlegen ist (Abadco & Steiner, 1992). Eine BAL wird deshalb nur durchgeführt, wenn eine Bronchoskopie klinisch indiziert ist.

Der Nachweis von fettspeichernden Makrophagen in der BAL kann ein Hinweis auf einen gastroösophagealen Reflux (GÖR) sein. Da aber auch andere Lungenerkrankungen zu einer Zunahme von fettbeladenen Makrophagen führen können, ist dieser Test nicht sehr zuverlässig und das Auftreten lipidspeichernder Makrophagen wird von manchen als unspezifisch betrachtet

(Knauer-Fischer & Ratjen, 1999), während andere ihnen signifikante Bedeutung beimessen (Corwin & Irwin, 1985; Radford, Stillwell, Blue et al., 1995).

Bei unklaren interstitiellen Lungenerkrankungen (interstitial lung disease: ILD) kann die BAL entscheidend zur Diagnose beitragen. Daher ist bei Verdacht auf eine interstitielle Lungenerkrankung zur genauen Diagnostik eine BAL in der Regel vor einer Biopsie indiziert, weil man verschiedene Erkrankungen wie z.B. Hämosiderose, Histiozytose oder Pulmonale Alveolarproteinose (PAP) anhand einer BAL diagnostizieren und somit auf eine Biopsie verzichten kann.

Einen Sonderfall stellt die therapeutische Lavage bei PAP dar.

Bei weiteren Erkrankungen wie chronischer Bronchitis, Asthma oder eosinophilen Lungenerkrankungen kann die BAL hilfreich sein, ist aber zum heutigen Zeitpunkt alleine meistens nicht diagnostisch (Rieger C. et al., 1999).

Aus wissenschaftlicher Sicht kann eine BAL z.B. bei Cystischer Fibrose, Bronchopulmonaler Dysplasie oder Asthma zum besseren Verständnis der Pathophysiologie beitragen (de Blic, Midulla, Barbato et al., 2000).

1.3 Ziele dieser Arbeit

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Ergebnisse aller von 1997 bis 2002 durchgeführten BAL im Dr. von Haunerschen Kinderspital ausgewertet werden, um erstens einen Überblick über die Patienten zu gewinnen, die eine BAL bekommen haben und zweitens anhand dieser Daten Unterschiede in der Zytologie bei verschiedenen Krankheitsgruppen herauszuarbeiten.

In Zusammenschau mit klinischen Faktoren sollte die Zytologie der BAL auch einen zusätzlichen Einblick in die Pathophysiologie der verschiedenen Krankheitsbilder ermöglichen.

An einigen ausgewählten Patienten mit selteneren pulmonologischen Erkrankungen wurde die spezifische Bedeutung der BAL in der Diagnostik beschrieben.

2 Methodik

2.1 Patienten

Primär wurden alle Kinder, bei denen im Dr. von Haunerschen Kinderspital in den Jahren von 1997 bis 2002 eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) durchgeführt wurde, in diese retrospektive Analyse aufgenommen. Insgesamt waren dies 185 Patienten. Alters- und Geschlechtsverteilung, klinische Angaben und sonstige Charakteristika sind in Tabelle 1 im Ergebnisteil auf Seite 20 dargestellt.

2.2 Ausschlusskriterien

Von den ursprünglich 185 Patienten mussten folgende Gruppen von der weiteren Auswertung ausgeschlossen werden (siehe Abbildung 1):

- Keine Krankenakte vorhanden bzw. nicht auffindbar (n = 14)
- Keine standardisierte BAL, z.B. nur Trachealabsaugung (n = 6)
- Keine ausreichenden Zellen auf dem Objektträger für die zytologische Differenzierung gewonnen (n = 19)

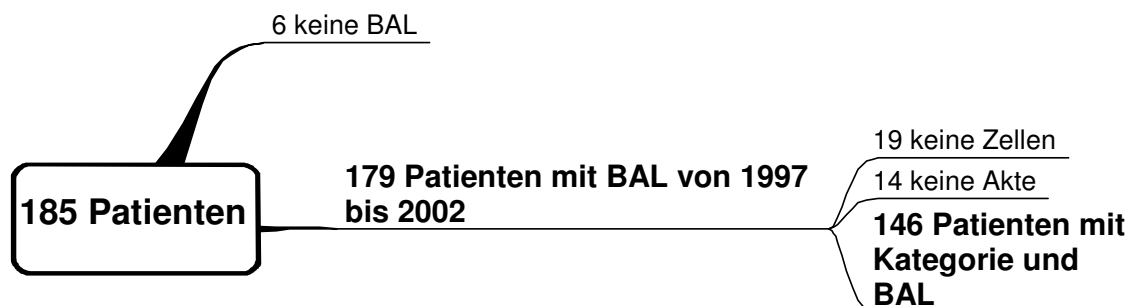


Abbildung 1 Übersicht über ein- und ausgeschlossene Patienten

2.3 Erhobene Daten

Von den verbleibenden 146 Patienten wurden die Akten systematisch ausgewertet und folgende Daten erhoben:

2.3.1 Anamnese

- Familienanamnese: Konsanguinität, Allergie, Lungenerkrankungen
- Eigenanamnese: Schwangerschaftswoche bei Geburt, Geburtsgewicht und -länge, respiratorische Probleme bei Geburt, spätere Erkrankungen des Respirationstraktes wie Sinusitiden, Otitiden, Bronchitiden, Pneumonien, Asthma.
- Behandlung dieser Erkrankungen
- Umweltanamnese: Haustiere, Rauchen

2.3.2 Klinische Befunde

- Art und Verlauf der aktuellen Symptomatik
- pulmonologische Symptome wie Husten, Auswurf oder Atemnot
- Größe und Gewicht
- Auskultatorischer Befund
- Aufnahmebefund zur bronchologischen Untersuchung, Diagnosen im Arztbrief bei Entlassung

2.3.3 Apparative Befunde

- Radiologie: Röntgenthorax- und CT-Aufnahmen
Bewertet wurden alle pathologischen Befunde wie Infiltrate, Atelektasen, Ergüsse und interstitielle Veränderungen.
- Schweißtest, Genetik zum Ausschluss Mukoviszidose
- Lungenfunktionstests (Master Lab von Jaeger, Würzburg)
- Allergietests wie Haut-Prick und RAST
- Differentialblutbild, IgE-Spiegel, aktuelles (± 1 Tag vom BAL Datum) C-reaktives Protein (CrP)

2.3.4 Medikamente

Die zum Zeitpunkt der BAL verabreichten Medikamente wurden berücksichtigt.

- Antibiotika
- Steroide inhalativ
- Steroide systemisch
- sonstige Medikation

2.3.5 Bronchoskopie

- bronchoskopischer Befund
- histologischer Befund von Biopsien
- Mikrobiologie
- Recovery

Konnten für einzelne dieser Variablen keinen Daten erhoben werden, wurde dies entsprechend in Tabelle 1 vermerkt.

2.4 Einteilung in Kategorien und Unterkategorien

Aufgrund der unter 2.3 erhobenen Daten konnten die Patienten in eine der folgenden Kategorien eingeteilt werden:

1. Bronchitis
2. Infiltrat
3. Interstitielle Lungenerkrankung
4. Tuberkulose
5. Kontrolle

Die Einteilung erfolgte aufgrund aller erhobenen Befunde, jedoch ohne den BAL Befund zu berücksichtigen. Die einzelnen Kategorien waren wie folgt definiert:

2.4.1 Bronchitis

Kinder mit chronischer Bronchitis, die im Röntgenthorax kein Infiltrat hatten, aber chronische (> 3 Monate) bronchitische Krankheitsaktivität wie Husten und z.T. Auswurf aufwiesen. Manche Kinder hatten zusätzlich rezidivierend Fieber. Da chronischer Husten durch verschiedene Ursachen bedingt sein kann (Fitch, Brown, Schock et al., 2000a), wurde diese Gruppe in folgende Unterkategorien eingeteilt.

- a. Asthma bronchiale: im Krankheitsverlauf von behandelnden Ärzten diagnostiziert durch den klinischen Verlauf mit chronisch oder chronisch rezidivierenden Atemwegsobstruktionen mit typischem Auskultationsbefund, dem Lungenfunktionsbefund, dem Ansprechen auf β_2 -Sympatikomimetika mit oder ohne Infektassoziation oder allergischer Komponente und nach Ausschluss von Mukoviszidose, immotilem Ziliensyndrom und Fehlbildungen der Atemwege.
- b. Chronische Bronchitis: chronische oder chronisch rezidivierende Atemwegssymptome im Sinne von Husten oder Rasselgeräuschen mit oder ohne Atemwegsobstruktionen, mit oder ohne Infektassoziation und nach Ausschluss von Mukoviszidose, immotilem Ziliensyndrom und Fehlbildungen der Atemwege. Bei einem Teil der Patienten lag eine atopische Disposition vor. Von den behandelnden Ärzten wurde nicht die Bezeichnung Asthma vergeben
- c. Gastroösophagealer Reflux: Nachgewiesener gastroösophagealer Reflux (GÖR) anhand pathologischer pH-Metrie-Messungen. Zusätzlich wurden vereinzelt noch die Diagnose bestätigende Untersuchungen wie szintigrafische, radiologische oder endoskopische Refluxmessungen berücksichtigt.
- d. Stenose: Durch eine Bronchoskopie gesicherte Stenosierung der Atemwege (>80%), die anatomisch (Kompression von außen oder Neubildung endobronchial) oder funktionell (Malazie der Atemwege) bedingt sein kann und höchstwahrscheinlich klinisch relevant ist.
- e. Herz-Lungentransplantation (HLTX): Patienten, bei denen eine Herz-Lungentransplantation durchgeführt wurde.

- f. Sonstige: Patienten die sich nicht zwanglos in eine der oben genannten Gruppen einfügen lassen. Hier sind auch Patienten mit respiratorischen Problemen nach Geburt und mit chronischem Verlauf subsumiert.

2.4.2 Infiltrat

Röntgenologisches Infiltrat nachweisbar in Röntgenthorax und/oder CT-Aufnahmen innerhalb von 2 Wochen vor der BAL.

Hier gab es 3 Unterkategorien

- a. Pneumonie: suppurative Lungenentzündung, so genannte „klassische Pneumonie“
- b. Therapieresistentes Infiltrat oder Pneumonie, bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem zugrunde liegendem Immundefekt. Ein Teil dieser Patienten war durch Chemotherapie bei zugrunde liegender onkologischer Erkrankung immunsupprimiert.
- c. Kardiale Grunderkrankung: Patienten, bei denen ein Infiltrat im Rahmen einer kardialen Grunderkrankung oder Dekompensation entstand.

2.4.3 Interstitielle Lungenerkrankungen

Diese Gruppe von Lungenerkrankungen umfasst mehr als 150 verschiedene, meist recht seltene Entitäten (Fan & Langston, 2002; Fauroux, Epaul, & Clement, 2004; Gabbay, Tarala, Will et al., 1997; Rieger C. et al., 1999). Klinisch ausgeschlossen wurden chronische Bronchitiden und suppurative Lungenerkrankungen wie unter 2.4.1 und 2.4.2 definiert.

Definiert wurde diese Gruppe durch klinische Symptome wie neu aufgetretene Dyspnoe und/oder restriktive Lungenfunktionsstörungen und/oder typische radiologische Veränderungen. Im Röntgenthorax waren dies retikuläre, feinstreifige oder feinfleckige Aufhellungen. Auch diffuse „Milchglastrübungen“ wurden dazugerechnet. Im CT wurden retikuläre Verdichtungen, streifige oder

knotige Veränderungen verschiedener Größe, emphysematöse Bezirke, „Milchglastrübungen“, verbreiterte, irreguläre interlobäre Septen, pleurale und fissurale Oberflächen und Bronchialwandverdickungen gewertet (Chernik, 2004).

Da die einzelnen Krankheitsbilder sehr unterschiedlich sind muss man fast alle diese Kinder als Einzelfälle betrachten. Von einigen dieser Patienten wurden klinische Informationen in größerem Umfang gesammelt und in Zusammenschau mit der Literatur und dem BAL Befund ausgewertet. Die Patienteneinzelbeschreibungen sind in Abschnitt 5 ausführlich dargestellt.

2.4.4 Tuberkulose (TBC)

Kinder mit der Diagnose einer Tuberkulose, bei denen eine bronchoskopische Untersuchung erfolgte, wurden in diese Kategorie aufgenommen.

2.4.5 Kontrollkinder

Im Rahmen einer prospektiven Studie (Griese, Felber, Reiter et al., 2004) war bei lungengesunden Kindern während einer Narkose die für kleinere Eingriffe vorgenommen werden musste, eine BAL durchgeführt worden. Die zytologischen Befunde dieser Kinder dienten als Vergleichsdaten.

2.5 Definitionen verschiedener in der Arbeit verwendeter Begriffe

Frühgeborene: Neugeborene die vor der 37. Schwangerschaftswoche geboren wurden.

Allergie: Symptome atopischer Erkrankungen wie Neurodermitis, Heuschnupfen oder Asthma und dazu korrelierende positive Ergebnisse bei Prick-Hauttest oder RAST.

Atopie: positiver Prick oder RAST als Zeichen einer allergischen Diathese, jedoch ohne auf klinische Symptome allergischer Erkrankungen einzugehen. Dieser Parameter weist eine Überschneidung mit Allergie auf.

Bronchoobstruktion: Alle Patienten älter als 5 Jahre mit einem verwertbaren Lungenfunktionstest (Master Lab von Jaeger, Würzburg) und einem $FEV_1 < 75\%$ des Alterssolls. Normwerte von Zapletal (von der Hardt & Leben, 1976; Zapletal A., Samanek M., & Paul T., 1987).

2.6 BAL-Methodik

Bei allen Kindern wurde standardisiert eine BAL mit 4 x 1 ml/kg physiologischer NaCl-Lösung durchgeführt. Die 1. Fraktion und ein Pool aus 2. - 4. Fraktion der Lavage wurden zytologisch gesondert aufgearbeitet.

Die Wiedergewinnungsrate (Recovery) ist definiert als die Menge der zuvor instillierten Lavageflüssigkeit, geteilt durch die zurückgewonnene Flüssigkeitsmenge.

Die frisch gewonnene Lavage wurde auf Eis gekühlt und innerhalb von 30 min im Labor verarbeitet. Zunächst wurde die Flüssigkeit durch eine Nitexgaze gefiltert, dann wurden die Zellen durch Zentrifugation von 200 x g für 10 Minuten bei 4 Grad Celsius vom Überstand abgetrennt. In der Zellsuspension wurden die Gesamtzellzahl und ihre Vitalität bestimmt und dann aus der verbliebenen Suspension in einer Shannon Cyto-Zentrifuge Zytopräparationen hergestellt, luftgetrocknet und nach May-Grünwald-Giemsa gefärbt. Anschließend wurden 400 Zellen unter dem Mikroskop differenziert und die Häufigkeit folgender Zelltypen ermittelt: Makrophagen, Lymphozyten, neutrophile Granulozyten, eosinophile Granulozyten, Mastzellen und Plasmazellen. Proben, die keine oder zerstörte Zellbilder aufwiesen und somit nicht beurteilbar waren, wurden von der Untersuchung ausgeschlossen (siehe 2.2).

2.7 Statistik

Alle Daten sind, soweit nicht anders angemerkt, angegeben als Median und [25.-75.Perzentile].

Die Daten wurden mit den Statistik Programmen SPSS 11.5.1 für Windows der Firma SPSS Inc. und Graph Pad Prism 3.0 von der Firma GraphPad Software Incorporated bearbeitet.

Korrelationen wurden zweiseitig nach Spearman gerechnet. Unterschiede zwischen 2 Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U Test, bei mehr als 2 Gruppen mittels Varianzanalyse (Kruskal-Wallis Test) getestet.

Eine multivariate Analyse wurde nach einem allgemeinen linearen Modell gerechnet, hier wurden auch Post-hoc Test Tamhane T2 und Dunnett T3 angewendet.

Ein $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant gewertet.

3 Ergebnisse

3.1 Übersicht

Die 146 in die Auswertung gelangten Patienten wurden in die oben definierten Kategorien eingeteilt.

- Bronchitis: 73 Patienten
- Infiltrat: 31 Patienten
- Interstitielle Lungenerkrankungen: 22 Patienten
- TBC: 4 Patienten
- Kontrolle: 16 Patienten

Die genaue Aufgliederung in die einzelnen Unterkategorien kann Abbildung 2 entnommen werden.

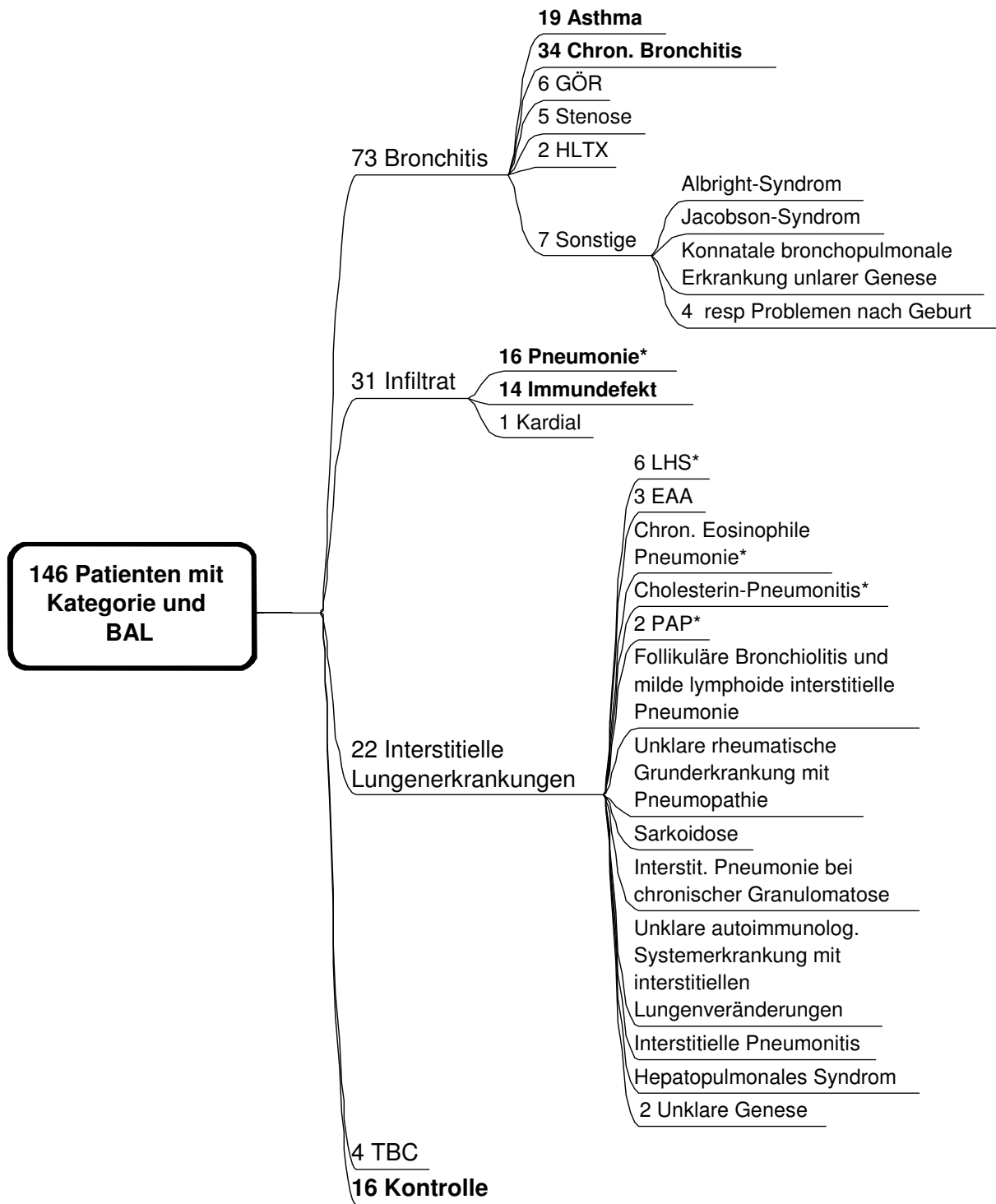


Abbildung 2 Übersicht über die Patienteneinteilung

GÖR: gastroösophagealer Reflux; HLTX: Herz-Lungentransplantation; LHS: Lungenhämosiderose; EAA: exogen allergische Alveolitis; PAP pulmonale Alveolarproteinose; TBC Tuberkulose; * als Patienteneinzelbeschreibung in Abschnitt 5

Da die Unterkategorien Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, Pneumonie, Immundefekt und Kontrolle hinsichtlich Gruppengröße und Homogenität einen Vergleich zuließen, wurden nur diese Unterkategorien statistisch miteinander verglichen. Inhomogene Gruppen wie ILD mit sehr vielen Unterkategorien (siehe Abbildung 2) sowie Gruppen mit wenigen Patienten wie Tbc oder Unterkategorien wie kardial bedingte Pneumonie wurden nicht in diese vergleichende Statistik mit einbezogen. Die mit * gekennzeichnet Patienten oder einer dieser Gruppe wurden in Abschnitt 5 Patienteneinzelbeschreibungen detailliert ausgearbeitet.

3.2 Klinische Parameter

Die klinische Charakterisierung der Patienten ist Tabelle 1 zu entnehmen.

In allen Unterkategorien, bis auf Immundefekt, sind die Geschlechter ausgeglichen verteilt.

Bei zu berücksichtigender geringer Patientenzahl fällt auf, dass das Durchschnittsalter in den Unterkategorien HLTX, LHS, EAA vergleichsweise hoch ist. Wie zu erwarten haben Asthmatiker ein höheres Alter und einen höheren Anteil an Allergikern als Patienten mit chronischer Bronchitis. Bemerkenswert ist auch der relativ hohe Anteil allergischer oder atopischer Patienten in der Unterkategorie Pneumonie. Unter den Patienten mit Immundefekt hat keiner eine Allergie.

In der Unterkategorie Respiratorische Probleme nach Geburt ist erwartungsgemäß der Anteil an Frühgeborenen erhöht. Interessanterweise weisen auch die Unterkategorien Asthma und chronische Bronchitis einen erhöhten Anteil an Frühgeborenen auf.

Ob Patienten mit inhalativen oder systemischen Steroiden behandelt werden, ist in vielen Fällen nicht erurierbar gewesen.

In der Unterkategorie Asthma finden sich relativ viele Patienten mit Obstruktion, während in der Unterkategorie chronische Bronchitis dieser Anteil wesentlich geringer ist.

Tabelle 1 Klinische Parameter

Kategorie	Unterkategorie	Gesamt	Geschlecht		Alter bei BAL	Allergie		Atopie		Frühgeborene		Steroide		Obstruktiv	
			w	m		nein	ja	nein	ja	nein	ja	inhalativ	systemisch	nein	ja
Bronchitis	Asthma	19	8	11	5,4 [2,4-7,9]	7	12	7	12	6	4	3	2	4	9
	chron. Bronchitis	34	17	17	2,8 [0,9-4,6]	25	8	24	8	8	5	7	7	10	6
	GÖR	6	3	3	2,2 [0,7-5,9]	4	2	3	3	3	0	1	1	2	0
	Stenose	5	4	1	5,2 [1,9-9,6]	3	1	2	2	3	1	1	0	2	1
	HLTX	2	0	2	15,1 [11,8-18,4]	2	0	2	0	0	0	1	1	0	2
	Sonstige	7	3	4	3,1 [1,07-4,62]	6	1	6	1	3	3	0	0	0	1
Infiltrat	Pneumonie	16	8	8	2,1 [1,1-5,1]	9	6	7	7	12	1	3	1	2	4
	Immundefekt	14	4	10	5,6 [2,8-10,0]	13	0	13	0	8	0	3	2	3	0
	Kardial	1	1	0	0,4 [0,4-0,4]	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0
Interstitielle Lungen-erkrankungen	LHS	6	2	4	12,5 [9,6-15,2]	4	0	4	0	0	0	3	3	2	0
	EAA	3	1	2	11,2 [5,2-14,1]	3	0	2	1	0	0	1	1	1	2
	Sonstige	13	7	6	7,0 [4,5-8,2]	9	0	8	1	3	0	2	2	1	0
TBC		4	2	2	3,0 [0,9-5,4]	4	0	3	1	3	0	0	0	0	1
Kontrolle		16	6	10	3,5 [1,3-8,8]	14	0	14	0	6	1	0	0	0	0
Gesamt		146	66	80	4,3 [1,2-7,9]	103	31	95	37	56	15	25	20	27	26

GÖR: gastroösophagealer Reflux; HLTX: Herz-Lungentransplantation; LHS: Lungenhämosiderose; EAA: exogen allergische Alveolitis

Angegeben ist jeweils die Anzahl der Patienten N bzw. das Alter der Patienten in Median und [25-75 Perzentile] in der Spalte Alter bei BAL, bei den in der Addition zur Gesamtzahl von 146 fehlenden Patienten konnten die Angaben aus der Krankenakte nicht eruiert werden.

3.3 Recovery der Lavage Spülflüssigkeit

Die Recovery ist definiert als die Menge der zuvor instillierten Lavageflüssigkeit, geteilt durch die zurückgewonnene Flüssigkeitsmenge. Tabelle 2 gibt einen Überblick über die in Prozent angegebene Recovery aller Unterkategorien.

Tabelle 2 Recovery

	N	Median	Perzentile 25	Perzentile 75	Mittelwert	SEM
Asthma	19	50,0	31,0	77,0	51,9	5,3
chron. Bronchitis	34	52,0	37,0	68,0	50,7	3,6
GÖR	6	63,0	59,0	67,0	60,3	4,9
Stenose	5	58,0	52,0	64,0	53,0	8,0
HLTX	2	66,5	66,0	67,0	66,5	,5
Sonstige	6	57,5	41	67,5	53,5	6,8
Pneumonie	16	50,5	43,8	53,5	49,3	2,5
Immundefekt	14	52,0	38,0	78,0	56,3	7,0
Kardial	1	62,5	62,5	62,5	62,5	.
LHS	6	39,0	26,0	50,0	40,2	5,6
EAA	3	47,0	38,0	73,0	52,7	10,5
Sonstige	13	44,0	33,0	59,0	46,6	5,0
Kontrolle	16	45,5	35,0	49,0	44,3	3,3
TBC	4	36,8	27,5	53,8	40,6	9,0
Gesamt	146	50,0	38,0	64,0	50,4	1,5

SEM: Standardfehler des Mittelwertes; GÖR: gastroösophagealer Reflux;
HLTX: Herz-Lungentransplantation; LHS: Lungenhämosiderose; EAA: exogen
allergische Alveolitis, TBC: Tuberkulose.

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den
Unterkategorien.

In der Unterkategorie chronische Bronchitis waren signifikante Unterschiede zwischen Kindern mit (N=6) und ohne (N=10) Obstruktion vorhanden ($p=0,048$). (Siehe Abbildung 3). In allen anderen Unterkategorien konnte kein Unterschied zwischen Obstruktiv (N=17) und Nicht-Obstruktiv (N=20) nachgewiesen werden.

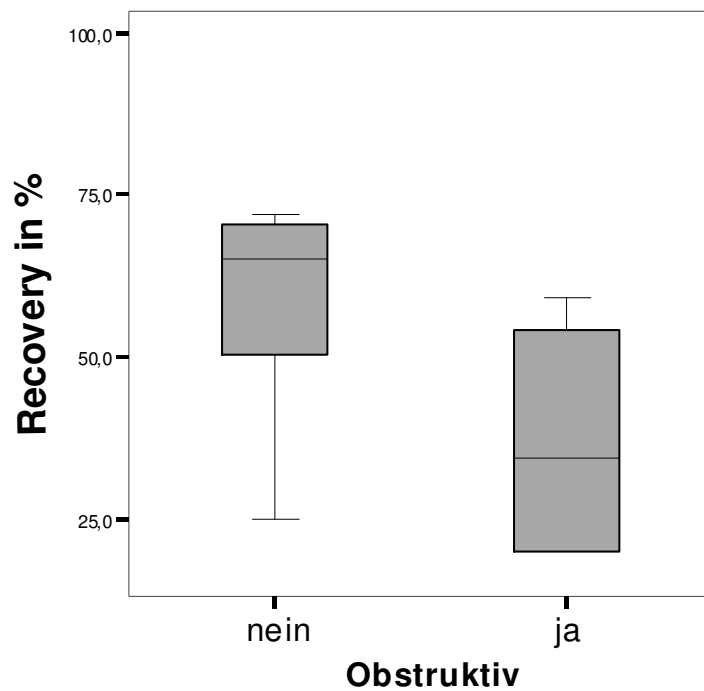


Abbildung 3 Recovery bei chronischer Bronchitis

Erstaunlicherweise bestand eine schwache Korrelation der Recovery mit dem Alter der Patienten ($r=0,229$, $p=0,030$) (Abbildung 4).

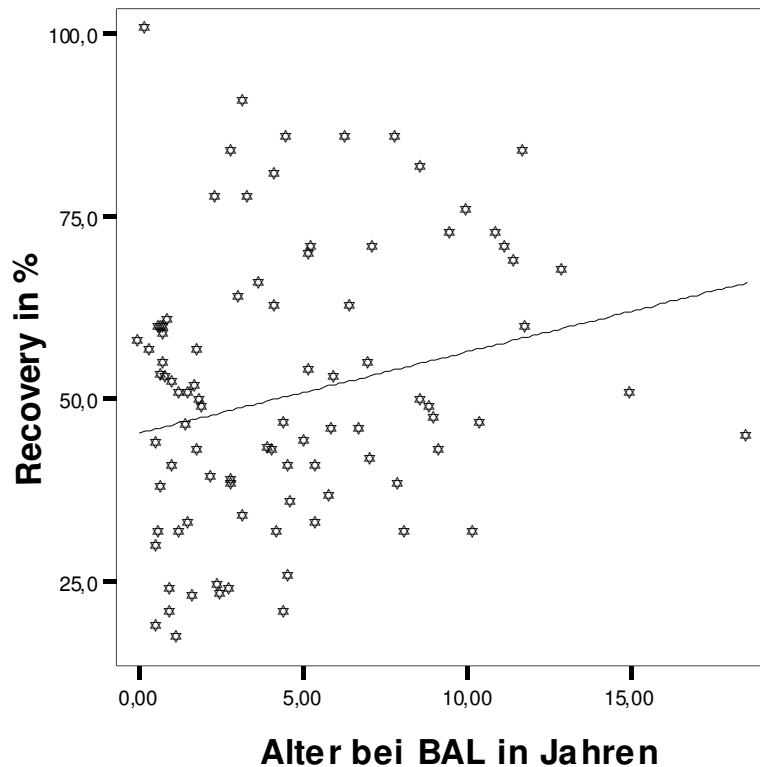


Abbildung 4 Recovery und Alter

3.4 Vitalität der Zellen

Die Vitalität der Zellen betrug in der 1. Fraktion 82,0% [61,0%-90,0%] und im Pool der Lavage 85,0% [73,0%-91,0%]. Die Werte wurden über alle Kategorien gemittelt.

Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Unterkategorien.

Ferner bestand eine Korrelation des Alters mit der Vitalität in der 1. Fraktion der Lavage. Im Pool der Lavage konnte dies nicht gezeigt werden. Genaueres siehe Tabelle 33 im Anhang.

3.5 Zellprofile in der BAL

Vergleicht man die Zellprofile der Unterkategorien, so fällt auf, dass sich die Unterkategorien vor allem in der Gesamtzellzahl sowie in der Zahl von

Makrophagen und neutrophilen Granulozyten unterscheiden. Dies wird im Folgenden noch genauer betrachtet.

3.5.1 1. Fraktion der Lavage

In Tabelle 3 sind die Werte für die 1. Fraktion den Unterkategorien entsprechend aufgelistet.

Tabelle 3 Übersicht Zytologie in der 1. Fraktion

	N	Zellzahl *10 ⁴ /ml	Makrophagen in %	Lymphozyten in %	Neutrophile in %	Eosinophile in %
Asthma	12	7,75 [4-19]	79,5 [36-90]	7 [5-10,5]	5,75 [4-44,5]	0 [0-1]
chronische Bronchitis	19	10,875 [5-35,3]	55 [5-89]	5 [1-14]	15 [4-87]	0 [0-1]
Pneumonie	4	41,75 [17,5-80,75]	12 [7,5-24,5]	8,5 [3,5-11]	76,5 [67-86]	0 [0-0]
Immundefekt	12	14,5 [5-19]	71 [44,5-87,75]	10,75 [4,65-17,5]	7,75 [2,5-27,5]	0 [0-1,5]
Kontrolle	11	5,6 [3,4-11,5]	89 [82-96]	9 [3-12]	1 [0-2]	0 [0-0]

angegeben sind der Median und 25.-75. Perzentile

In Abbildung 5 ist dies grafisch veranschaulicht.

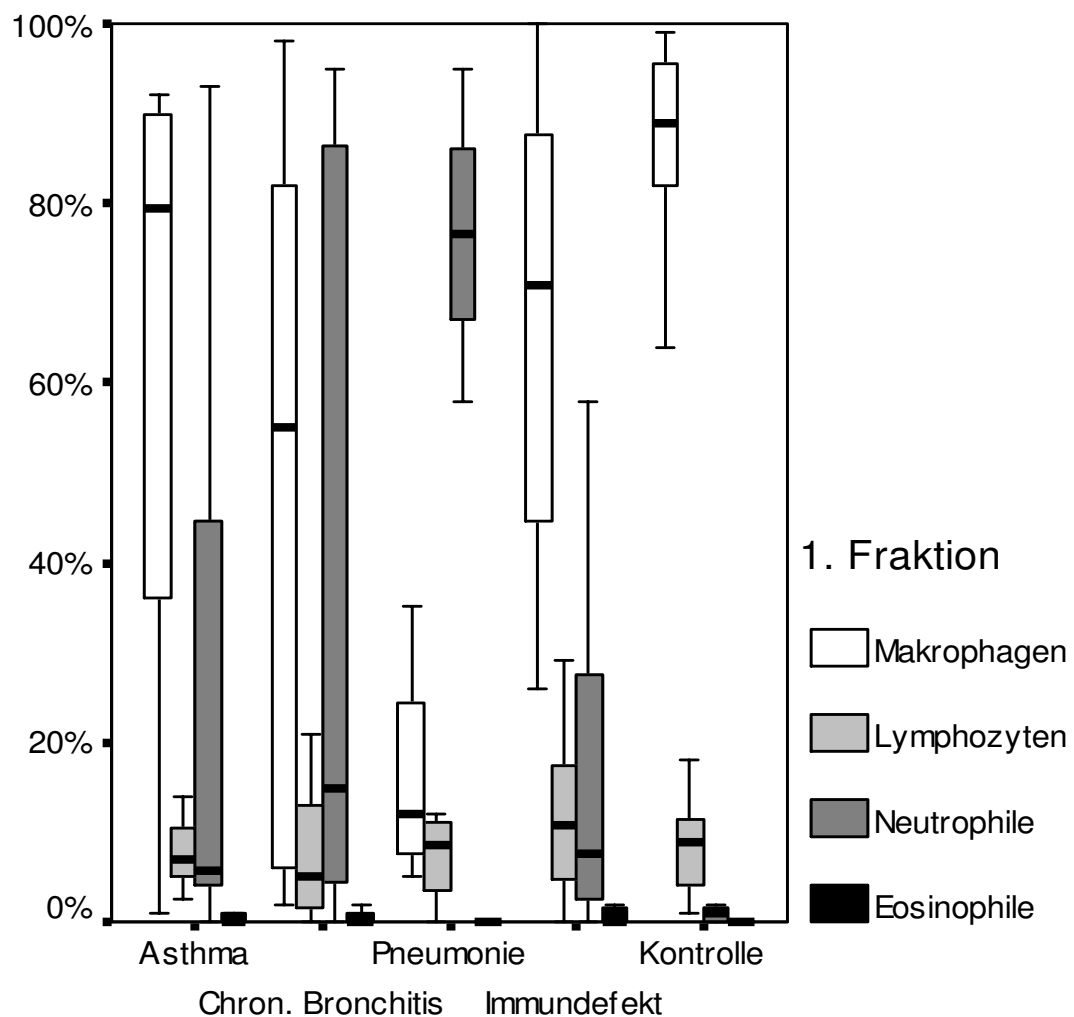


Abbildung 5 Zytologie 1. Fraktion

Ein Boxplot gibt Median, Quartile, kleinsten und größten Wert, soweit diese weniger als die 1,5 fache Boxlänge von beiden Enden der Box entfernt sind an. Ausreißer und Extremwerte sind der Übersicht halber nicht dargestellt.

3.5.2 Pool der Lavage

Für die 2.-4. Fraktion, die zusammen als Pool ausgewertet wurden, sind die jeweilige Anzahl, die Zellzahl sowie die Differentialzytologie in Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4 Übersicht Zytologie im Pool

	N	Zellzahl *10 ⁴ /ml	Makrophagen in %	Lymphozyten in %	Neutrophile in %	Eosinophile in %
Asthma	19	15,5 [8,5-25,5]	86 [65-93,5]	9 [4-14]	3,5 [1-11]	0 [0-2]
chronische Bronchitis	34	19,25 [12,75-28,5]	74,5 [56-85]	10 [6-14]	8 [2-30]	0 [0-1]
Pneumonie	16	21 [11-43,5]	61 [30,25-76,5]	9,5 [6,5-27,5]	15,5 [4,5-54]	0 [0-0]
Immundefekt	12	17,25 [4-33]	58,5 [28-71,5]	16,5 [5,85-38]	6 [3-22]	0 [0-1]
Kontrolle	15	10,9 [7,2-17]	90 [85-90]	9 [5-14]	1 [0-2]	0 [0-0]

angegeben ist jeweils der Median und 25.-75. Perzentile.

Die Zellprofile sind in Abbildung 6 grafisch dargestellt.

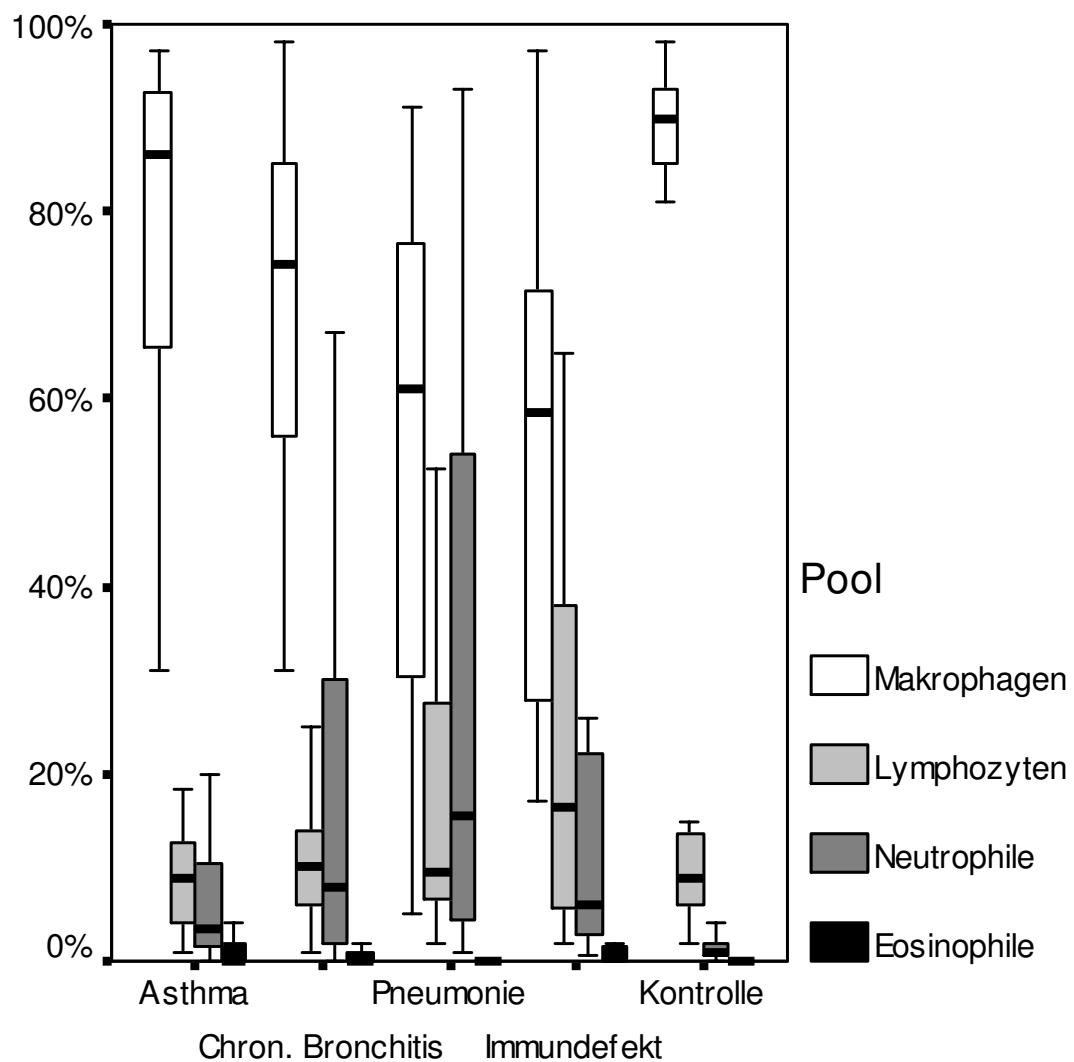


Abbildung 6 Boxplot Zytologie Pool

3.6 Vergleich der Unterkategorien

Die Zellprofile der Unterkategorien Asthma, chronische Bronchitis, Pneumonie, Immundefekt und Kontrolle wurden miteinander verglichen. Es ergaben sich folgende Ergebnisse.

3.6.1 Gesamtzellzahl

Vergleicht man die Gesamtzellzahl in den einzelnen Unterkategorien, so unterscheiden sich die Unterkategorien Pneumonie (Mann-Whitney-U; $p=0,011$) und Immundefekt (Mann-Whitney-U; $p=0,037$) in der 1. Fraktion der Lavage

signifikant von der Kontrollgruppe. Bei den beiden anderen Unterkategorien ist kein signifikanter Unterschied festzustellen.

Im Pool der Lavage unterscheiden sich nur Pneumonie ($p=0,009$) und chronische Bronchitis ($p=0,010$) von der Kontrollgruppe. Asthma und Immundefekt zeigen zwar eine Tendenz, dies ist aber nicht signifikant.

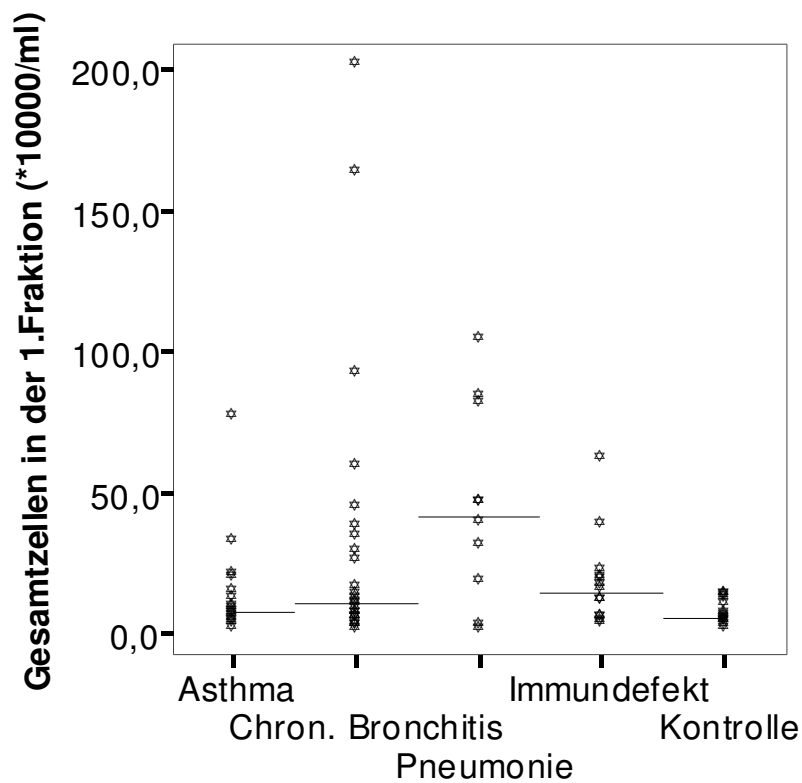


Abbildung 7 Streudiagramm Gesamtzellen in der 1. Fraktion

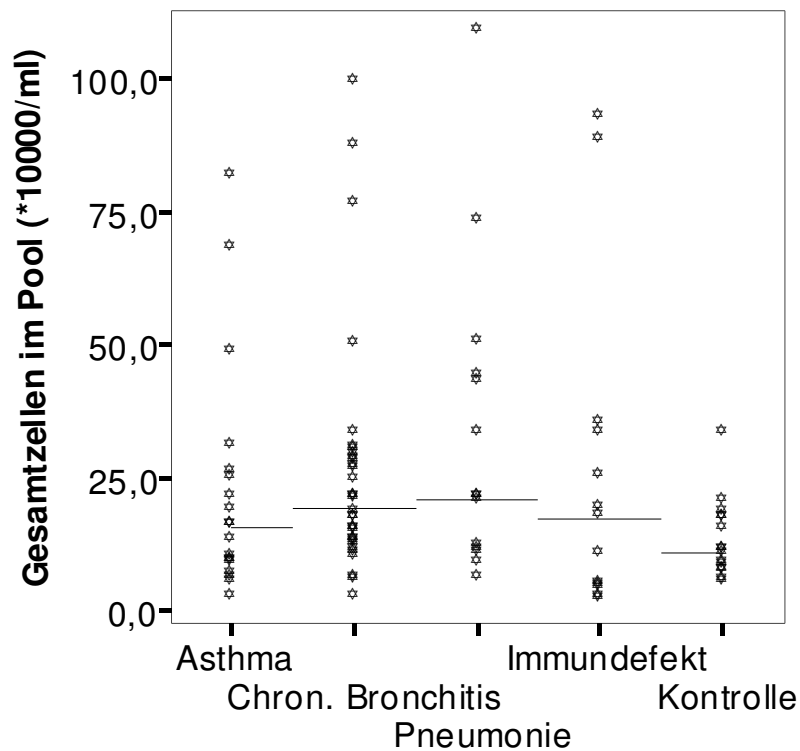


Abbildung 8 Gesamtzellen im Pool

3.6.2 Makrophagen

Der relative Anteil an Makrophagen unterscheidet sich erheblich in den einzelnen Unterkategorien. In der 1. Fraktion der Lavage ist der relative Anteil an Makrophagen in den Untergruppen chronische Bronchitis ($p=0,006$) und Pneumonie ($p=0,001$) zur Kontrollgruppe erniedrigt. Im Pool der Lavage besteht ein signifikanter Unterschied des relativen Makrophagenanteils zwischen Kontrollgruppe und chronische Bronchitis ($p<0,001$), Pneumonie ($p<0,001$) und Immundefekt ($p=0,001$).

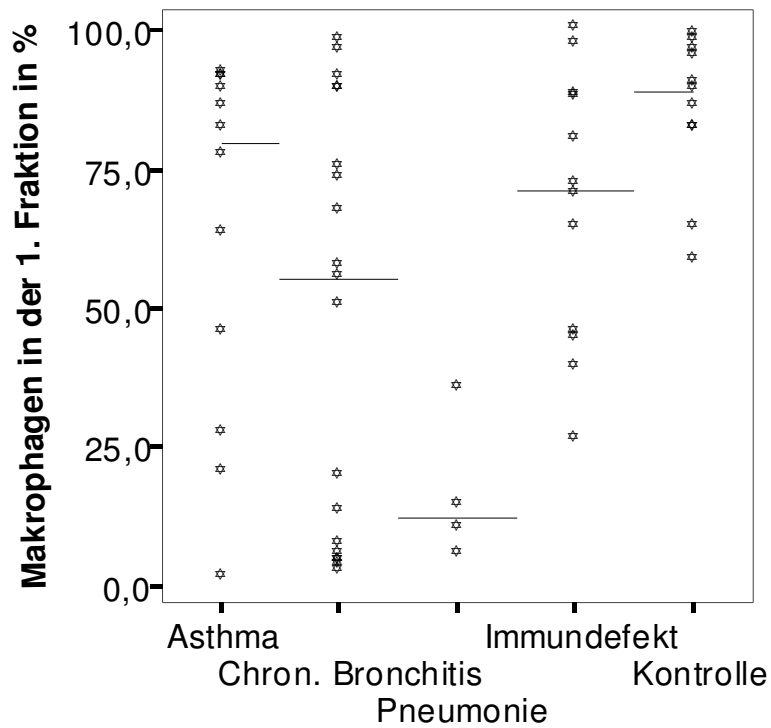


Abbildung 9 Streudiagramm Makrophagen in der 1. Fraktion

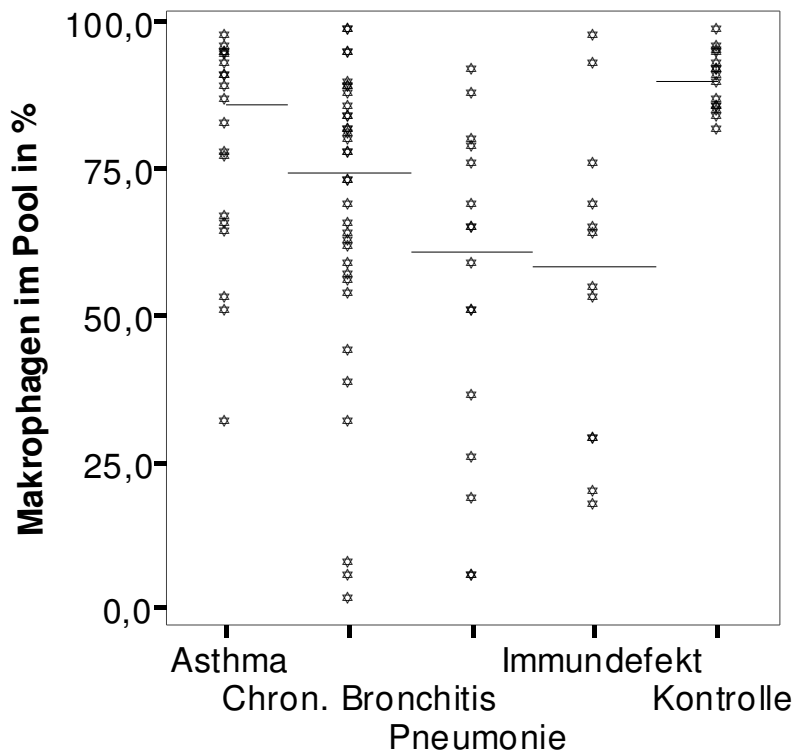


Abbildung 10 Streudiagramm Makrophagen im Pool

Bei der absoluten Anzahl an Makrophagen war kein Unterschied zwischen den Unterkategorien zu sehen (siehe Abbildung 30 und Abbildung 31 im Anhang). Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Unterkategorien.

Zusammenfassung: Bei der absoluten Anzahl der Makrophagen bestand kein Unterschied zwischen den Unterkategorien. Unterschiede des relativen Anteils zwischen den Unterkategorien ergeben sich durch die Zunahme anderer Zellreihen.

3.6.3 Neutrophile Granulozyten

Die neutrophilen Granulozyten als Entzündungszellen sind sowohl in der 1. Fraktion wie auch im Pool der Lavage in allen Unterkategorien im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (Siehe Tabelle 5, Abbildung 11, Abbildung 12, Abbildung 32 und Abbildung 33).

Tabelle 5 Mann-Whitney-U-Test

	Neutrophile			
	1.Fraktion		Pool	
	%	absolut	%	absolut
Asthma	p=0,006 (N=12)	p=0,014 (N=11)	p=0,004 (N=19)	p=0,006 (N=19)
Chronische Bronchitis	p<0,001 (N=19)	p<0,001 (N=15)	p<0,001 (N=34)	p<0,001 (N=32)
Pneumonie	p=0,001 (N=4)	p=0,015 (N=2)	p<0,001 (N=16)	p<0,001 (N=14)
Immundefekt	p=0,016 (N=12)	p=0,010 (N=12)	p=0,001 (N=12)	p=0,001 (N=12)
Kontrolle	(N=11)	(N=10)	(N=15)	(N=15)

Es wurde der Mann-Whitney-U-Test jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe gerechnet. Angegeben ist die Signifikanz p für einen 2- seitig gerechneten Test und die Anzahl N. Keine Korrektur für multiple Vergleiche.

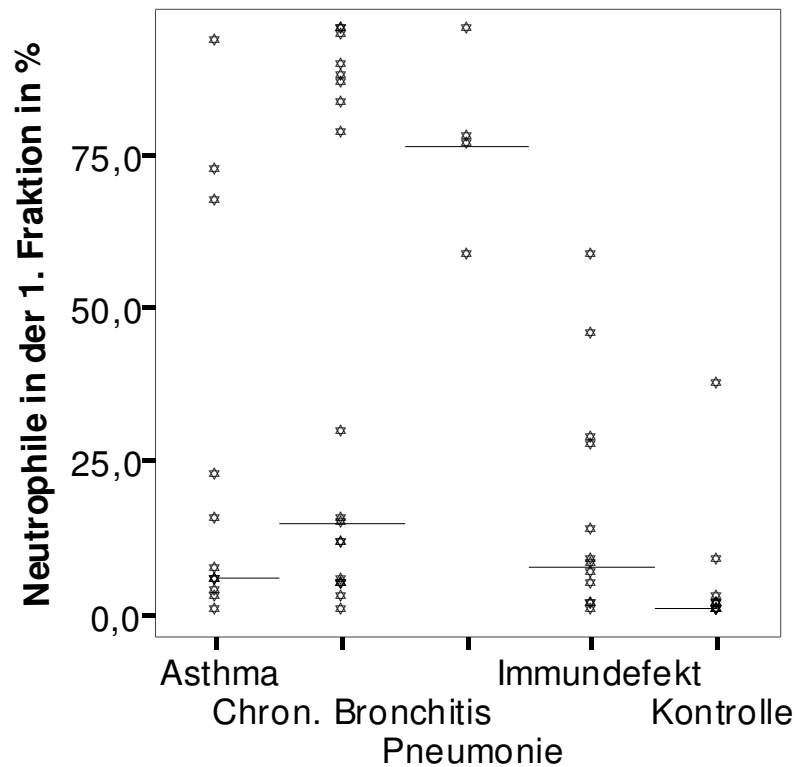


Abbildung 11 Streudiagramm Neutrophile in der 1. Fraktion

Pneumonie unterscheidet sich von Asthma (Mann-Whitney-U; $p=0,020$) und Immundefekt (Mann-Whitney-U; $p=0,002$). Zu chronischer Bronchitis besteht kein signifikanter Unterschied. Alle Unterkategorien unterscheiden sich signifikant von der Kontrollgruppe.

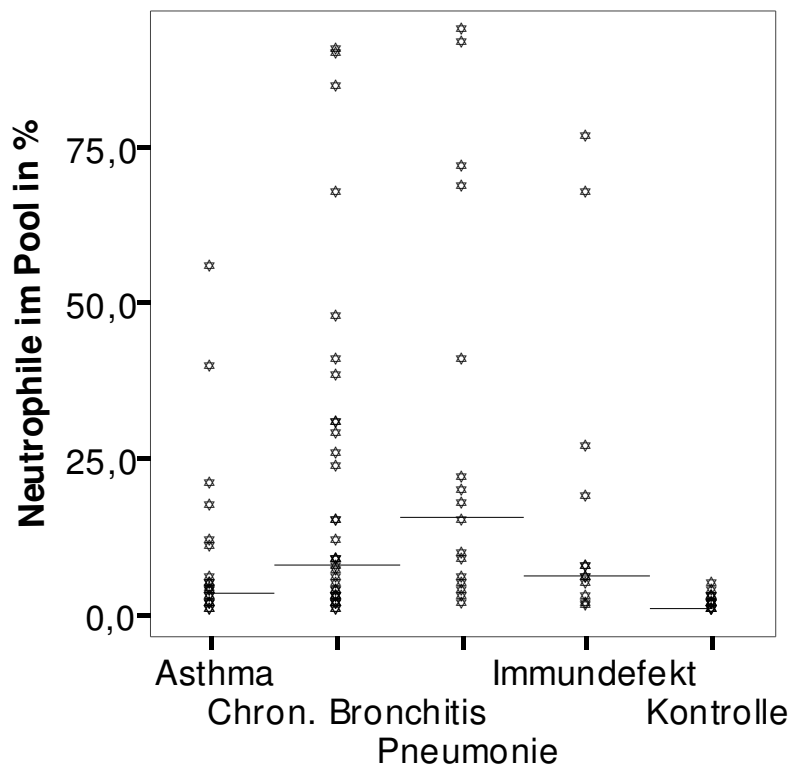


Abbildung 12 Streudiagramm Neutrophile im Pool

Betrachtet man die absoluten Zellzahlen, so ist auch hier eine deutliche Differenz zu sehen.

Es fällt bei der Betrachtung der Abbildungen auf, dass ein Teil der Patienten in den Unterkategorien ähnliche Werte wie die Kontrollgruppe aufweisen, ein anderer Teil jedoch deutlich erhöhte Werte zeigt.

Asthma und Pneumonie unterscheiden sich signifikant (Mann-Whitney-U; $p=0,014$). Alle Unterkategorien unterscheiden sich signifikant von der Kontrollgruppe.

Obwohl Pneumonie einen deutlich erhöhten Median aufweist, ist ein Unterschied zwischen den Unterkategorien nur zwischen Pneumonie und Immundefekt signifikant nachzuweisen. Dies ist wegen der geringen Fallzahl mit

N=2 nur bedingt aussagefähig. Alle Unterkategorien weisen einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe auf.

Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen Asthma und Pneumonie sowie von der Kontrollgruppe zu allen anderen Unterkategorien.

Zusammenfassung: Die neutrophilen Granulozyten sind bei einem Teil der Patienten absolut und relativ im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht, so dass es zu signifikanten Unterschieden zwischen den Unterkategorien und der Kontrollgruppe kommt. Die Unterkategorie Pneumonie weist die höchsten Werte absolut und relativ sowohl in der 1. Fraktion, wie auch im Pool der Lavage auf. Die Werte der Kontrollgruppe sind homogen verteilt.

3.6.4 Lymphozyten

Absolut sind die Lymphozyten in der Unterkategorie chronische Bronchitis in der 1. Fraktion ($p=0,041$) und im Pool der Lavage ($p=0,022$) im Vergleich zur Kontrollgruppe erniedrigt. Relativ ist dieser Unterschied nur im Pool nachweisbar ($p=0,022$). Dieser Unterschied ist nur sehr gering ausgeprägt.

Die Unterkategorie Pneumonie unterscheidet sich signifikant in der 1. Fraktion und im Pool der Lavage. Allerdings ist ein Ausreißer hierfür verantwortlich. Die anderen Unterkategorien unterscheiden sich nicht. Siehe Abbildung 13 bis Abbildung 16.

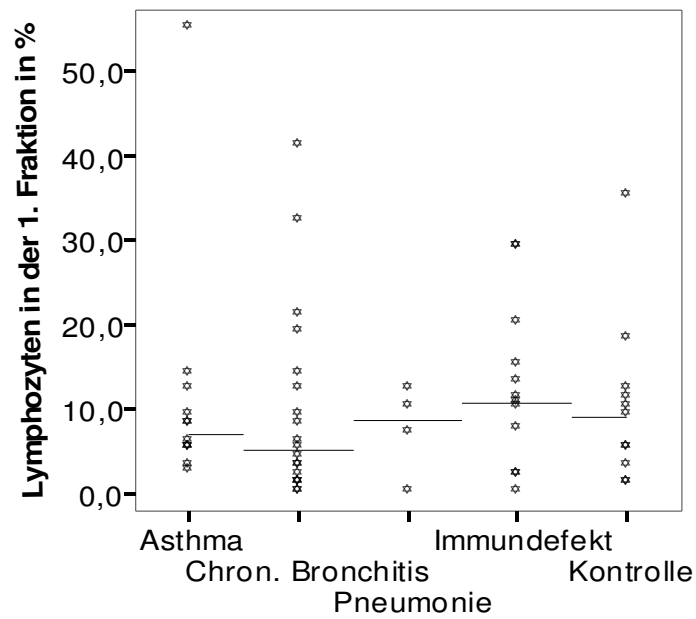


Abbildung 13 Streudiagramm Lymphozyten in der 1. Fraktion

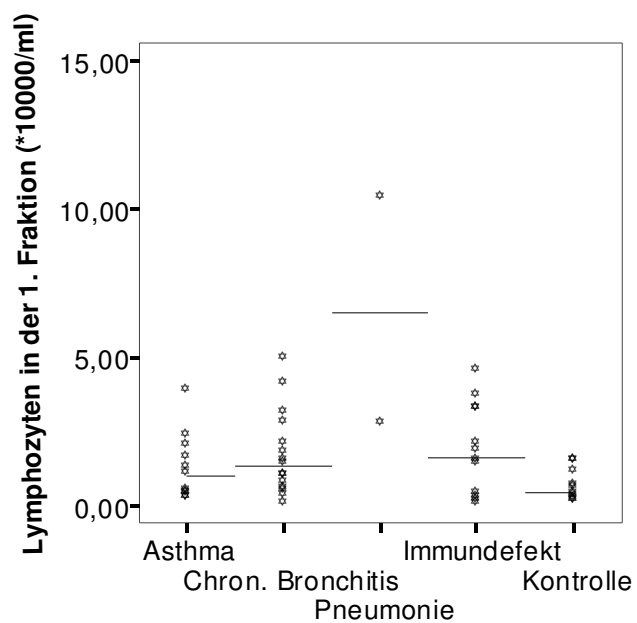


Abbildung 14 Lymphozyten in der 1. Fraktion

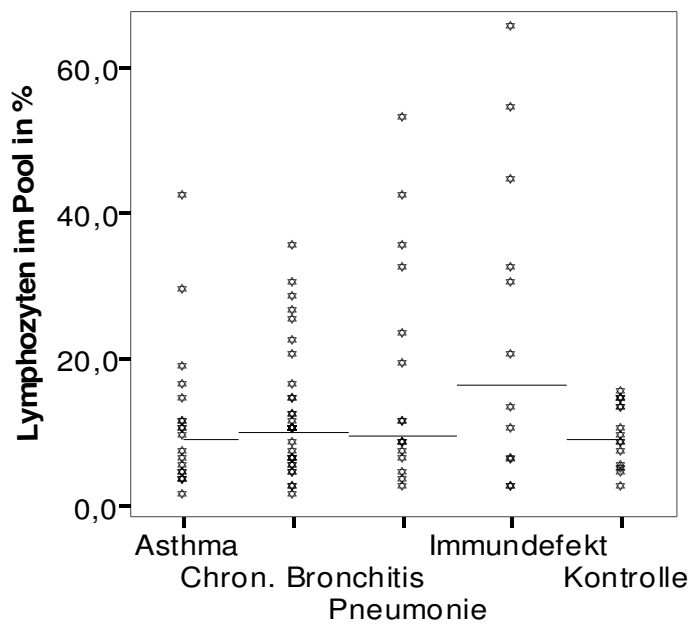


Abbildung 15 Streudiagramm Lymphozyten im Pool

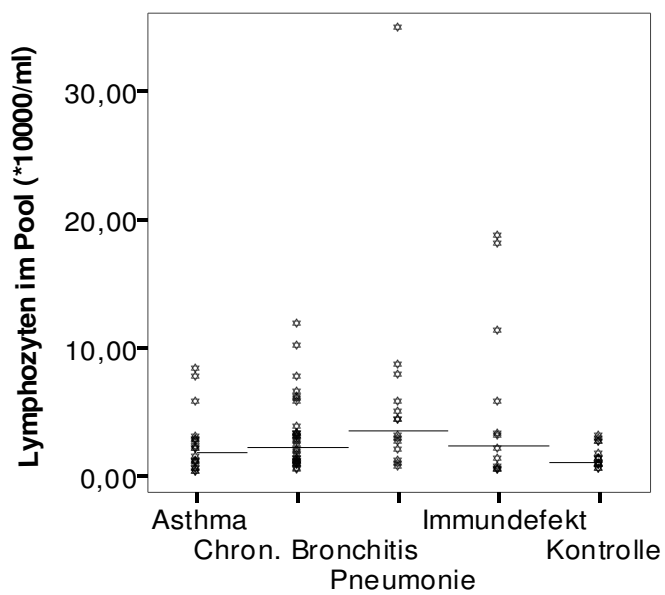


Abbildung 16 Lymphozyten im Pool

Zusammenfassung: Die absolute Anzahl der Lymphozyten der Kategorie chronische Bronchitis sind sowohl in der 1. Fraktion als auch im Pool der Lavage rechnerisch von der Kontrollgruppe zu unterscheiden. Ein relativer Unterschied findet sich nur im Pool. Diese Unterschiede sind aber marginal. Die anderen Unterkategorien unterscheiden sich nicht. Die Lymphozyten sind bei vielen Krankheiten, v.a. bei Virusinfekten erhöht. Daher erreichen die Lymphozyten bei den untersuchten Erkrankungen keine besondere differentialdiagnostische Bedeutung. Dies macht eine Abgrenzung zu interstitiellen Erkrankungen schwieriger.

3.6.5 Eosinophile

In der 1. Fraktion der Lavage ist kein Unterschied nachweisbar. Die Unterkategorien Asthma, chronische Bronchitis und Immundefekt haben im Pool der Lavage relativ und absolut signifikant erhöhte Werte. Ein Ausreißer aus der Unterkategorie Immundefekt weist auch in Blut eine massive Eosinophilie von 26% bei 2200 Leukozyten auf. Bei zwei weiteren Patienten mit erhöhten Eosinophilen sind Aspergillen in der BAL nachweisbar. Allerdings ist auch unter Ausschluss dieser Patienten ein signifikanter Unterschied vorhanden.

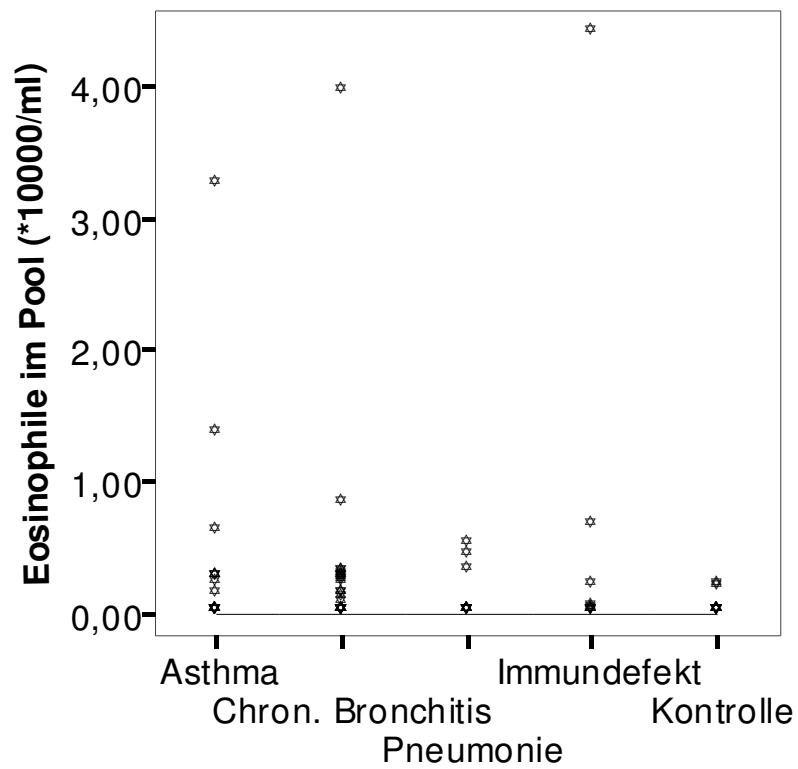


Abbildung 17 Eosinophile im Pool

In der folgenden Abbildung ist der relative Anteil an Eosinophilen dargestellt.

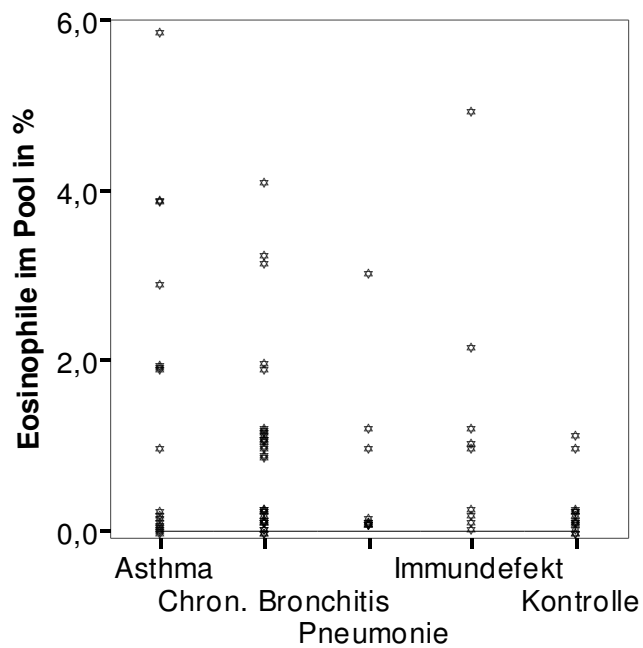


Abbildung 18 Eosinophile im Pool

Eine signifikant erhöhte Anzahl an Eosinophilen im Pool der Lavage zeigt sich in den Unterkategorien Asthma (Mann-Whitney-U Test; $p=0,036$) und chronische Bronchitis (Mann-Whitney-U Test; $p=0,026$). Chronische Bronchitis und Asthma unterscheiden sich hinsichtlich der Eosinophilen nicht.

Zusammenfassung: Asthma und chronische Bronchitis weisen eine erhöhte absolute und relative Anzahl von Eosinophilen auf. Beide unterscheiden sich untereinander nicht. Einzelne Patienten der Unterkategorie Immundefekt weisen ebenfalls einen erhöhten Wert für Eosinophile auf.

3.7 Zusammenhang der Zellen in der 1. Fraktion und im Pool der Lavage

Es wurde der Prozentsatz der Neutrophilen im Pool der Lavage zu dem Prozentsatz der Neutrophilen in der 1. Fraktion der Lavage in Beziehung gesetzt. In der Unterkategorie chronische Bronchitis und Asthma war der Prozentsatz der Neutrophilen in der 1. Fraktion höher als im Pool der Lavage (Korrelation nach Spearman signifikant für chronische Bronchitis mit Korrelationskoeffizient 0,739 und für Asthma mit 0,498). Siehe Abbildung 34 und Abbildung 35. Diese Ergebnisse lassen sich auch mit einem Wilcoxon Paarvergleich bestätigen, die für Asthma ($p=0,021$) und chronische Bronchitis ($p<0,001$) signifikant sind. In der Unterkategorie Immundefekt bestand kein Zusammenhang. Die Unterkategorie Pneumonie wurde wegen $N=4$ für Neutrophile in der 1. Fraktion nicht berücksichtigt. Die Kontrollgruppe weist in der 1. Fraktion, wie auch im Pool der Lavage einen homogen niedrigen Prozentsatz auf.

In Abbildung 19 ist die Häufigkeitsverteilung von Neutrophilen in der 1. Fraktion in der Unterkategorie chronische Bronchitis dargestellt. Es scheint zwei Untergruppen zu geben. Eine Untergruppe mit Neutrophilen $<30\%$ ($N=11$) und eine Untergruppe Bronchitis mit Neutrophilen $>70\%$ ($N=8$).

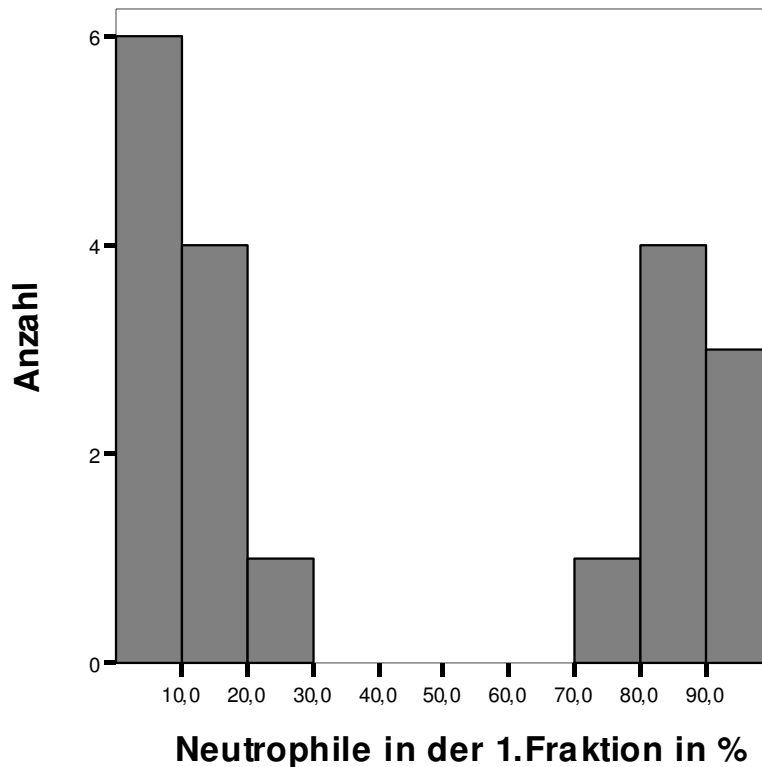


Abbildung 19 Histogramm Neutrophile in der 1. Fraktion bei chronischer Bronchitis

Bei den meisten Kindern geht eine erhöhte Neutrophilenzahl im Pool der Lavage mit einer noch höheren Neutrophilenzahl in der 1. Fraktion einher. Allerdings konnte kein Unterschied in den erhobenen Parametern zwischen Kindern mit hohen und Kindern mit niedrigen Werten für Neutrophile festgestellt werden.

Es wurde ein Zusammenhang von Zellen in der 1. Fraktion mit Zellen im Pool der Lavage untersucht. Hierzu wurden Korrelationen nach Spearman gerechnet. Alle erfassten Parameter der 1. Fraktion korrelieren mit den jeweils gleichen Parametern im Pool.

Ferner konnte ein Zusammenhang zwischen den Neutrophilen und Eosinophilen gezeigt werden.

Die Makrophagen korrelieren negativ mit der Zellzahl und allen anderen Zellreihen, außer mit Lymphozyten in der 1. Fraktion.

Die Neutrophilen sind unabhängig von den Lymphozyten, weisen aber eine positive Korrelation mit Eosinophilen und eine negative Korrelation mit den Makrophagen auf. Details siehe Tabelle 6 und Tabelle 33 im Anhang.

Tabelle 6 Korrelationen der zellulären BAL-Bestandteile der Gruppen

		Pool					
		Zellzahl 10 ⁴ /ml	Makrophagen in %	Lymphozyten in %	Neutrophile in %	Eosinophile in %	Zellvitalität in %
	Alter bei BAL	-0,018	-0,074	0,054	-0,052	,223(**)	0,11
1. Fraktion	Zellzahl 10 ⁴ /ml	,431(**)	-,310(**)	-0,037	,434(**)	,319(**)	-0,08
	Makrophagen in %	-,405(**)	,764(**)	-,400(**)	-,712(**)	-,308(**)	-0,031
	Lymphozyten in %	-0,14	-0,124	,501(**)	-0,085	0,073	,280(*)
	Neutrophile in %	,441(**)	-,658(**)	0,173	,736(**)	,238(*)	-0,084
	Eosinophile in %	,295(*)	-,234(*)	0,122	0,113	,689(**)	0,086
	Zellvitalität in %	0,067	-0,19	,319(**)	0,071	0,042	,809(**)
Pool	Zellzahl 10 ⁴ /ml		-,381(**)	0,082	,398(**)	,358(**)	0,14
	Makrophagen in %	-,381(**)		-,441(**)	-,834(**)	-,296(**)	-0,075
	Lymphozyten in %	0,082	-,441(**)		0,08	0,119	,310(**)
	Neutrophile in %	,398(**)	-,834(**)	0,08		,205(*)	-0,062
	Eosinophile in %	,358(**)	-,296(**)	0,119	,205(*)		0,014
	Zellvitalität in %	0,14	-0,075	,310(**)	-0,062	0,014	

Angegeben ist je der Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen des in der Zeile angegebenen Parameters und des Parameter in der Spalte. Das Signifikanzniveau ist folgendermaßen angegeben:

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Korrelationen der Parameter der 1. Fraktion mit anderen Parametern der 1. Fraktion sind in Tabelle 33 abgegeben. Die Anzahl N ist Tabelle 32 zu entnehmen

Zusammenfassung: Eine Zunahme von Lymphozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten geht mit einer relativen Verminderung des Makrophagenanteils einher. Die Neutrophilen und Eosinophilen weisen eine positive Korrelation zueinander auf. Unabhängig hiervon sind die Lymphozyten. Da die erhobenen Parameter in der 1. Fraktion und im Pool eine starke Korrelation aufweisen, ist der zusätzliche Informationsgewinn durch die getrennte Bestimmung der 1. Fraktion gering.

3.8 Altersabhängigkeit von Zellbestandteilen in der BAL

Es wurde eine mögliche Altersabhängigkeit der Zytologie untersucht.

Hierbei korrelieren die Eosinophilen signifikant mit dem Alter bei BAL mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,209 (Spearman). (Mit den beiden Extremwerten 0,223). Insgesamt korreliert das Alter der Patienten mit den Eosinophilen im Pool der Lavage relativ und absolut, in der 1. Fraktion nur absolut. Ansonsten konnte keine Altersabhängigkeit festgestellt werden.

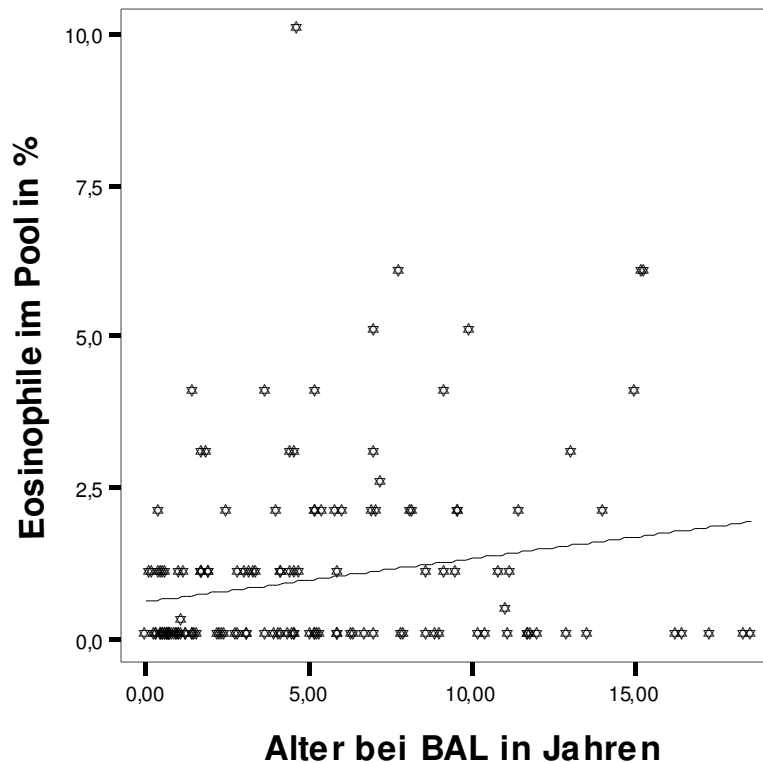


Abbildung 20 Streudiagramm Eosinophile im Pool zu Alter

2 Patienten mit Extremwerten wurden hier ausgenommen. (Patient 1: 21% Eosinophile, 5,4 Jahre, Patient 2 : 52% Eosinophile, 10,7 Jahre)

Versucht man dies genauer aufzuschlüsseln und untersucht die Unterkategorien, so ist nur bei Kindern mit Asthma (Korrelationskoeffizient 0,506 Spearman, N=19) und chronischer Bronchitis (Korrelationskoeffizient 0,374 Spearman, N=34) ein leichter Zusammenhang vorhanden. Zu bedenken ist hier aber auch die zum Teil kleinen Fallzahlen der anderen Unterkategorien.

Zusammenfassung: Es besteht eine geringe statistische aber klinisch wenig relevante Altersabhängigkeit.

3.9 Verhältnis von Zellbestandteilen im Blut und in der BAL

Es wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einzelnen Zellgruppen im peripheren Blut und Zellgruppen in der BAL vorliegt.

Es bestand eine leichte Korrelation zwischen den Neutrophilen im Blut und den Neutrophilen in der BAL sowohl in der 1. Fraktion (Korrelationskoeffizient 0,458, $p=0,01$ bei $N=27$), als auch im Pool der Lavage (Korrelationskoeffizient 0,429, $p=0,005$ bei $N=42$). Eosinophile im Blut korrelierten signifikant mit Mastzellen und Eosinophilen im Pool.

Leukozytenzahl, Monozyten und basophile Granulozyten im Blut weisen keine Korrelation mit Zellen der BAL auf. Weitere Zusammenhänge siehe Tabelle 35 im Anhang.

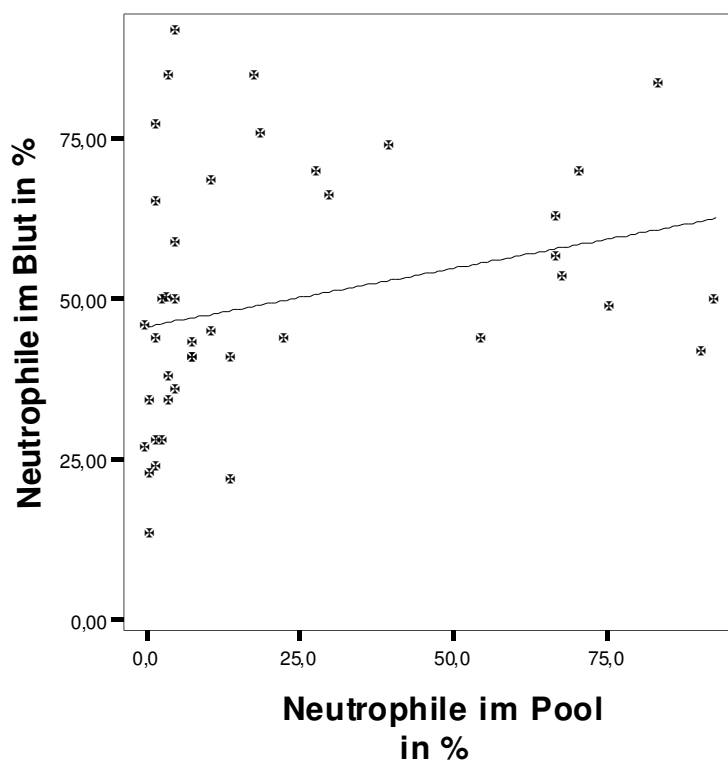


Abbildung 21 Verhältnis Neutrophile im Blut zu Neutrophilen in der BAL

Ein Zusammenhang von IgE im Blut mit Ergebnissen der BAL-Zytologie konnte aufgrund der niedrigen Fallzahl nicht untersucht werden.

Zusammenfassung: Zwischen BAL und Blut scheint bei den neutrophilen Granulozyten eine lockere Korrelation zu bestehen.

3.10 Individualwerte der Kategorie Interstitielle Lungenerkrankungen

Die Ergebnisse der Kategorie Interstitielle Lungenerkrankungen werden nur als Individualwerte wiedergegeben (Siehe Tabelle 7 und Tabelle 8). Eine gemeinsame Auswertung erscheint aufgrund der Inhomogenität nicht sinnvoll. Zusätzlich wurde, falls vorhanden, das Ergebnis der Eisenfärbung mit aufgeführt.

Tabelle 7 Klinische Daten Interstitielle Lungenerkrankungen

		Sex	Alter bei BAL in a	Alter bei Symptombeginn	Gewicht in kg	Größe in cm	Alter bei Diagnose	Clubbing	Lungenfunktion	Hb
ILD1	Akute Lungenblutung	m	15,32	15a	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	Normalbefund	8,6
ILD2	Idiopathische Lungenhämosiderose	m	15,23	15a	k.a.	k.a.	15a	nein	Normalbefund	7,2
ILD3	Hämoptysen	m	13,04	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
ILD4	Hämoptysen	w	0,41	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
ILD5	Lungenblutung	m	9,58	k.a.	44,5	135,5	k.a.	k.a.	FEV 74%	k.a.
ILD6	Hämoptysen	w	12,01	12a	66,3	165	12a	nein	k.a.	13,7
ILD7	Exogen allergische Alveolitis	m	14,08	11a	k.a.	k.a.	11a	nein	FEV 1,8l, FVC 1,9l	k.a.
ILD8	Exogen allergische Alveolitis	m	5,21	5a	15	108	5a	Uhrglasnägel	FEV 92,9% FVC 0,49l	12,6
ILD9	Exogen allergische Alveolitis	w	11,18	11a	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
ILD10	chron. eosinophile Pneumonie	m	10,72	10a	k.a.	k.a.	11a	Trommelschlegelfinger	FVC 0,62l	k.a.
ILD11	Sarkoidose	w	7,05	3a	20,5	123,5	7a	nein	Restriktion	11,3
ILD12	follikuläre Bronchiolitis und milde lymphoide interstitielle Pneumonie	w	5,21	1a	12,6	99,5	k.a.	angedeutet beides	FEV 47% FVC 41%	13,5
ILD13	Pneumopathie mit Bronchiektasie	m	3,7	1.a	17,3	103,5	4a	Trommelschlegelfinger Uhrglasnägel	k.a.	12,6
ILD14	Sarkoidose	m	4,45	4a	19,7	113,5	4a	Uhrglasnägel	k.a.	k.a.
ILD15	Interstitielle Pneumonie bei chronischer Granulomatose	w	7,25	1.a	20,3	114,7	1a	nein	Restriktion	k.a.
ILD16	Cholesterin-Pneumonitis	m	6,96	6a	k.a.	k.a.	7a	k.a.	k.a.	k.a.
ILD17	Interstitielle Lungenerkrankung bei unklarer autoimmunologischer Systemerkrankung	m	8,22	2a	30,9	125,5	8a 4m	nein	ausgeprägte Restriktion	k.a.
ILD18	Interstitielle Pneumonitis	w	0,58	Geburt	5,56	k.a.	7Mo	k.a.	k.a.	k.a.
ILD19	Pulmonale Alveolarproteinose	w	4,55	2a	k.a.	k.a.	2a	k.a.	k.a.	k.a.
ILD20	Pulmonale Alveolarproteinose	w	0,34	Geburt	k.a.	k.a.	n.b.	k.a.	k.a.	k.a.
ILD21	Hepatopulmonales Syndrom	w	16,27	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.
ILD22	ILD ohne ätiologische Zuordnung	m	13,58	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.	k.a.

Tabelle 8 Individualwerte Interstitielle Lungenerkrankungen im Pool

	Gesamtzellzahl	Makrophagen	Lymphozyten	Neutrophile	Eosinophile	Mastzellen	Plasmazellen	Eisenfärbung
ILD1	52,5	18	33	43	6	0	0	13
ILD2*	27,5	63	2	29	6	1	0	88
ILD3	15	55	8	33	3	1	1	90
ILD4	137,5	88	9	1	2	0	0	9
ILD5	5,3	92	3	3	2	0	4	70
ILD6	14,3	88	11	1	0	0	0	n.d.
ILD7	84,5	63	34	2	2	0	0	n.d.
ILD8	15,7	43	39	17	2	1	3	n.d.
ILD9	n.d.	64	28	3	1	0	0	0
ILD10*	3	40	3	5	52	0	0	0
ILD11	52	34	57	4	5	0	0	n.d.
ILD12	120	87	7	2	4	0	0	n.d.
ILD13	162,5	16	14	66	4	0	0	n.d.
ILD14	25,5	45	28	24	3	1	0	n.d.
ILD15	4	54,7	30	12,7	2,5	0	0	54
ILD16*	n.d.	51	21	25	2	1	0	16
ILD17	n.d.	26	10	59	2	1	2	n.d.
ILD18	n.d.	8	2	89	1	0	0	n.d.
ILD19*	6	64,5	6,5	29,5	0	0	0	n.d.
ILD20	n.d.	82	2	13	0	0	0	0
ILD21	n.d.	94	5	1	0	0	0	n.d.
ILD22	52,5	42	53	4	0	0	0	n.d.

Angegeben ist der relative Anteil in %; * diese Patienten sind in Abschnitt 5 detailliert ausgearbeitet; bei der Eisenfärbung ist der Anteil an Hämosiderin-speichernden

Makrophagen angegeben. n.d.: keine Bestimmung der Gesamtzellzahl bzw. Eisenfärbung durchgeführt

EAA: exogen allergische Alveolitis, LHS: Lungenhämosiderose; PAP: pulmonale Alveolarproteinose.

Folgend sind Kurzbeschreibungen der Patienten aufgeführt.

ILD 1: Akute Lungenblutung

Männlich, geb. 29.9.1986

Im April 2002 diffuse alveoläre Lungenblutung bei Adenovirusinfektion, sowie HHV-7-Nachweis in der BAL. Serologisch deutliche Erhöhung der p-ANCA-Werte bei bekannter primär sklerosierenden Cholangitis.

Labor (April 2002): Hb 8,6 g/dl, CrP 12,1 mg/dl, p-ANCA 1:1000 positiv; Mai 2002 Hb 11,7 g/dl, CrP 0,1 mg/dl

Lungenfunktion (26.04.2002): Normalbefund

Röntgen-Thorax: Ausgeprägter Zwerchfellhochstand, in beiden Lungenabschnitten streifige Restverdichtungen. Beidseits ausgeprägte Infiltrate, im Verlauf deutlich rückläufig.

BAL (12.04.2002): Akute Blutung. In beiden Bronchialsystemen Blutstrassen erkennbar. Keine fokale Blutungsquelle, keine sicheren Schleimhautauffälligkeiten

BAL-Bakteriologie: normale Rachenflora, kein Nachweis von Candida, Chlamydien und Pneumocystis carinii

Mikrobiologie: HHV-7 positiv, Adeno-PCR positiv, Adeno-Ag-ELISA positiv

Erfolgreiche Therapie mit Antiinfektiva (Ceftazidim, Doxycyclin, Fluconazol und Co-trimoxazol) sowie Corticoiden und Azathioprin.

ILD 2: Idiopathische Lungenhämosiderose

Männlich, geb. 13.03.1987

Siehe 5.4.

ILD 3: Hämoptysen

Männlich, geb. 13.05.88

Vorstellung mit Hämoptysen, Fieber und Dyspnoe.

ILD 4: Hämoptysen

Weiblich, geb. 10.09.01

Hämoptysen, Fieber und Dyspnoe.

ILD 5: Lungenblutung

Männlich, geb. 28.12.1992

1993 Patchverschluss eines AV-Septumdefektes mit Naht der Mitralklappe sowie Mitralklappenplastik bei postoperativ entwickelter höhergradiger Mitralklappeninsuffizienz.

Seitdem anamnestisch jährlich ein bis zwei Infektionen der Atemwege. Mykoplasmenpneumonie 2000. Im Jahr 2001 Lungenblutung im Rahmen eines entzündlichen pulmonalen Prozesses im Bereich der Lingula, mit Nachweis von *Serratia marcescens* und vergrünenden Streptokokken. Seit 2002 rezidivierende Infektionen der Atemwege.

RAST (09.2002): unauffällig

Echo (09.2002): Vergrößerung des rechten Ventrikels und des rechten Vorhofs, Trikuspidalinsuffizienz Grad 3-4°, Mitralsuffizienz Grad 3°, hochgradige pulmonale Hypertonie, subaortale Stenose.

Lungenfunktion (09.2002): Restriktion, FEV1 74%

Röntgen-Thorax (09.2002): ausgeprägte interstitielle Veränderungen

CT-Thorax (09.2002): mattglasartige Trübung beidseits, deutliche interstitielle Verdichtungen, mediastinale, hiläre und infrakarinäre LK-Vergrößerungen

Bronchoskopie (09.2002): diskrete chronisch entzündliche Veränderungen an vorderer Stimmbandkommissur, kleine granulomartige Veränderungen rechts subglottisch. Trachea mit deutlicher Schleimhautentzündung, ausgeprägter in beiden Bronchialsystemen. Viel, etwas getrübtes Sekret mit flockigen Beimengungen. Beidseits prominente, dilatierte Blutgefäße in der Schleimhaut, die bei Berührung leicht bluten.

Broncho-alveoläre Lavageflüssigkeit (09.2002): spärlich *Staphylokokkus aureus*, Adeno-Ag-ELISA schwach positiv; histologisch keine

malignitätsverdächtigen Zellen mit geringgradiger uncharakteristischer Entzündungsreaktion; Alveolarmakrophagen mit hämosiderinhaltigen Einschlüssen, pulmonale Hämosiderose, z.B. als Folge des Herzvitiums.

Bei den weiterführenden Untersuchungen kein Nachweis von pulmonalen, infektiösen oder autoimmunologischen Ursachen der rezidivierenden Infektionen. Vermutliche kardiologische Assoziation, im Rahmen der hochgradigen pulmonalen Hypertonie mit Rechtsherzhypertrophie bei Mitralinsuffizienz Grad 3.

ILD 6: Hämoptysen

Männlich, geb. 25.04.85

Vorstellung mit seit 2 Tagen bestehendem Husten und Fieber bis 39,4°C, Hämoptysen sowie inspiratorischen Schmerzen vor allem retrosternal.

Röntgen Thorax (27.06.1997): Ausgedehntes Infiltrat mit subsegmentaler Atelektase des rechten Oberlappens im Seitenbild.

Bronchoskopie (30.06.1997): generalisierte entzündliche Reaktion, keine Blutungsquelle sichtbar

BAL (30.06.1997): nicht malignitätsverdächtiger histologischer Befund mit Nachweis von alveolären Makrophagen und allenfalls minimaler chronischer Reaktion. In Berliner-Blau-Reaktion zeigt sich nun ganz vereinzelt Makrophagen ein geringer Eisennachweis. Somit kein Hinweis auf zeitlich zurückliegende Lungenblutung.

Bei positivem GT 10 und Verdacht auf Tuberkulinkonversion Beginn einer Isoniazid-Monotherapie im Juli 1997.

ILD 7: Exogen allergische Alveolitis

Männlich, geb. 29.6.1986

1997 wurde eine exogen allergische Alveolitis mit Nachweis präzipitierender Antikörper gegen Wellensittiche diagnostiziert und eine systemische

Kortisontherapie begonnen, welche im Oktober 1999 beendet wurde. Progrediente Lungenfibrosierung seit 1998.

Deutliche Verschlechterung der pulmonalen Situation mit erheblicher Tachydyspnoe und Zunahme der Diffusionsstörung nach Besuch einer Zoofachhandlung im August 2000.

BAL (2000): lymphozytäre alveoläre Entzündungsreaktion, vereinbar mit einer subakuten oder chronischen Phase der Erkrankung.

Im Mai 2003 Tuberkulinkonversion und 6 Monate Isoniazid-Therapie. Spontanpneumothorax links August 2003.

CT-Thorax (12.08.2003): Multiple, bis 2 cm große Bullae in beiden Lungen, betont in den Oberlappen; vermehrt streifige Verdichtungen intralobulär im Sinne einer Fibrosierung bei vorbekannter exogen allergischer Alveolitis

Seit Oktober 2003 zunehmender Reizhusten und Abnahme der körperlichen Leistungsfähigkeit.

Auswärtige BAL (Maria Hilf, Mönchengladbach) 25.11.2003: zellreiche und tumorfreie BAL mit ausgeprägter Lympho- und leichtgradiger Granulozytose, entsprechend einer aktiven interstitiell-entzündlichen Lungenerkrankung.

Lungenfunktion (24.11.2003): Restriktion; VC max. 1,75 l, FEV1 1,69 l, TLC 2,62 l;

Auch weiterhin Verschlechterung der subjektiven und objektiven pulmonalen Situation mit häufigem, auch belastungsinduziertem, Reizhusten, Abnahme der körperlichen Belastbarkeit und deutlicher Zunahme der restriktiven Ventilationsstörung. Deshalb Wiederaufnahme der Therapie mit Prednison und Azathioprin.

ILD 8: Exogen allergische Alveolitis

Männlich, geb. 26.10.1995

Chronischer trockener Husten seit Varizelleninfektion im November 2000. Pneumonie im Dezember 2000 und Otitis media im Januar 2001. Ständiger hartnäckiger Reizhusten. Teilweise auch produktiver Husten mit weißlich-zähem Sputum, bevorzugt in den ersten 45 Minuten nach dem Aufstehen.

Bis 5 Monate vor Symptombeginn regelmäßiger Kontakt mit einem Wellensittich.

Weiterführende Untersuchungen mit exogen allergischer Alveolitis als wahrscheinlichster Diagnose.

Lungenfunktion (01.2001): Restriktion, VC 0,49 l, FEV1% 92,9

Allergietest und Schweißtest: Unauffällig

Röntgen-Thorax (01.2001): Überblähung beider Lungen mit zusätzlich bronchitischer und peribronchitischer Zeichnung. Passend zu CF oder interstitieller Erkrankung.

Bronchoskopie (07.02.2001): normale Anatomie, keine Fistel sichtbar, kein Fremdkörper; insgesamt deutlich entzündliches Bronchialsystem mit viel Sekret
BAL (07.02.2001): deutliche neutrophile Entzündungsreaktion mit Nachweis von Bakterien als Hinweis auf eine Bronchitis, die auch makroskopisch während der Endoskopie sichtbar war. In der alveolären Fraktion erheblich erhöhter Anteil von Lymphozyten und Plasmazellen. Die Lymphozytose ist vereinbar mit einer exogen allergischen Alveolitis.

Bakteriologie: Wachstum von mäßig viel *Hämophilus influenzae*

CT-Thorax (18.08.2003): komplette Rückbildung der im April 2001 vorwiegend im Lungenkern beschriebenen milchglasartigen Transparenzminderungen, welche im Rahmen einer Alveolitis zu werten waren.

Einleitung einer Steroidtherapie im Februar 2001.

Auch 2 1/2 Jahre nach Diagnosestellung und Steroidtherapie restriktives Bild in der Lungenfunktion und intermittierende rezidivierende Infekte.

ILD 9: Exogen allergische Alveolitis

Weiblich, geb. 25.2.1991

Im April 2002 erstmals Stechen und Schmerzen rechts thorakal. Nach i.v. Antibiotikatherapie kurzzeitige Besserung. Wenige Tage später erneute starke thorakale Schmerzen. Kontakt mit Hund, Katze und Hasen sowie Wellensittichen und Nymphensittichen ein Jahr vor Symptombeginn.

Labor (21.06.2002): CrP 1,3 mg/dl, BKS 67/100 mm, ACE 41 U/ml (Normbereich)

Röntgen-Thorax (21.06.2002): rechtes Zwerchfell nicht ganz scharf abgrenzbar; intrapulmonale Fleckschatten, die nicht scharf begrenzt sind.

CT-Thorax (06.2002): multiple unscharfe Herde über beiden Lungen.

Bronchoskopie (27.06.2002): linker Stammbronchus mit deutlich vermehrter entzündlicher Gefäßzeichnung

BAL (27.06.2002): Deutliche lymphozytäre Inflamationsreaktion. Geringe neutrophile Inflamationsreaktion in der 1. Fraktion als Ausdruck einer Bronchitis (Bakterien mikroskopisch nachweisbar)

ILD 10: Chronisch eosinophile Pneumonie

Männlich, geb. 22.09.1990

Siehe 5.3

ILD 11: Sarkoidose

Weiblich, geb. 22.5.1990

Das bei BAL 7-jährige Mädchen, dessen Mutter aus Afrika stammt, wurde erstmals Ende 1994 klinisch auffällig mit seit über einem Jahr bestehenden rezidivierenden nächtlichen Fieberschüben zweimal monatlich, Splenomegalie und einer Neutropenie. Zusätzlich erythrodermatische Psoriasis und rezidivierende Erythema nodosa. Immunologisch bestand ein T-Zelldefekt unklarer Genese sowie Atemnot nach Anstrengung.

Labor (04.07.1997): ACE 173 U/ml (Norm < 40 U/ml), Fibronektin 512 µg/ml (Norm 150-300 µg/ml), Lysozym 44,2 mg/l (Norm 10-17 mg/l), IL-2-Rezeptor 1107 U/l (Norm < 900 U/l)

EKG (02.07.1997): Normalbefund

Lungenfunktion (15.07.1997): Restriktion

CT-Thorax (07.1997): massives interstitielles Muster, an den bronchovaskulären Bündeln kleine Knötchen aufgelagert

BAL (07.1997) : Lymphozytose, T4/T8-Quotient 0,8

Histologie der Lymphknoten-Biopsie (07.1997): Lymphknotenanteile mit ausgeprägter epitheloidzellig-granulomatöser Lymphadenitis; kein Anhalt für Malignität; Mycobacterium tuberculosis-, Avium intracellulare- und Lepra-PCR negativ;

Elektronenmikroskopie der Lymphknoten-Biopsie (07.1997): Ansammlung epitheloidzelliger histiozytärer Zellen mit unauffälliger Substruktur; Erreger sind nicht nachweisbar.

Die Biopsie eines hühnereigroßen Lymphknoten inguinal in Zusammenschau mit Röntgenbefund und Labor erbringt 1997 die Diagnose einer Sarkoidose.

Daraufhin Therapie mit Steroiden in ausschleichender Dosierung sowie Methotrexat. Unter Prednisontherapie Besserung der Atemnot und Rückgang der Restriktion in der Lungenfunktion.

Im Dezember 1997 zweimalige Bewusstlosigkeit und Meningokokken B-Nachweis im Urin bei mehrtägigem Fieber bis 39°C, Kopf- und Bauchschmerzen. Besserung unter Therapie mit Cefotaxim und Aciclovir.

ILD 12: Ausgeprägte follikuläre Bronchiolitis und milde lymphoide interstitielle Pneumonie

Weiblich, geb. 8.10.1995

Postpartal pulmonale Anpassungsstörung nach Spontanpartus und beidseitigen Pneumothoraces mit zweitägiger Beatmung. Rezidivierende Bronchitiden und Pneumonien im weiteren frühkindlichen Verlauf. Husten im infektfreien Intervall bei Anstrengung. Ab 6. Lebensmonat zunehmend ungenügende Gewichts- und Größenentwicklung mit Werten unter der 3. Perzentile. Ausschluss einer Cystischen Fibrose, Zöliakie und Tuberkulose.

Labor (12.01.2001): Leukozyten 8400/ µl, Differentialblutbild unauffällig., Hb 13,5g/dl, Thrombozyten 474000/ µl, CRP unauffällig, PTT 36 sec, Quick 90%, ACE 80 U/ml (Norm < 60 U/ml), Parathormon 21,9 pg/ml, IgE 477,5 IE/ml, Normwerte für Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte

Lungenfunktion (13.12.2000): FVC 34%, FEV1 38% (evtl. mitarbeitsbedingt), fraglicher Hinweis auf Restriktion, kein Anhalt für zentrale oder periphere Obstruktion

EKG (16.01.2001): V.a. Rechtsbelastung ohne Nachweis einer Rechtshypertrophie

UKG (16.01.2001): Trikuspidalinsuffizienz I°, ansonsten unauffällig

Abdomen-Sono (15.01.2001): Normalbefund

Röntgen-Thorax (15.01.2001): perihilär Nachweis von deutlicher peribronchialer Zeichnungsvermehrung mit flächigen Infiltraten beidseits

CT-Thorax (17.01.2001): erhöhte interstitielle, feinnoduläre Zeichnung über allen Feldern

Bronchoskopie (18.01.2001): ausgeprägte Tracheobronchitis mit Knötchenbildung und Hyperkrinie links deutlich mehr als rechts; deutliche Schleimsekretion

BAL (18.01.2001): Eosinophilie. Nicht malignitätsverdächtiger zytologischer Befund in mäßig zellreichem Präparat ohne wesentliche Entzündung. Mikrobiologisch Nachweis von Staphylokokkus aureus.

Unter Therapie mit Azathioprin Besserung des Befindens und der körperlichen Belastbarkeit.

ILD 13: Pneumopathie mit Bronchiektasie

Männlich, geb. 8.11.96

Im Alter von einem Jahr Vaskulitis unklarer Genese mit Nierenbeteiligung und nicht-klassifizierbarer Immundefekt, sowie rezidivierende pulmonale Infekte. Zunehmende Wachstumsretardierung.

Ab Sommer 1998 zunehmende Verschleimung der Atemwege mit rezidivierendem Husten und Schnupfen. Im August 1999 Pneumonie. Im März 2000 Pneumatopathie mit Bronchiektasie, Hepatopathie und Proteinurie.

CT-Thorax (03.2000): Interstitielles Infiltrat im rechten Mittellappen, am ehesten durch Vaskulitis bedingt; im linken Unterlappen und Lingula Bronchiektasien mit diffusen, pneumonischen Infiltraten;

Bronchoskopie (09.08.2000): schwere eitrig-tracheobronchitische bei malazisch wirkenden Bronchialwänden, entsprechend bronchiektatischen Veränderungen; Trachealsekret: massenhaft Pneumokokken, hämolysierende Streptokokken der Gruppe C sowie *Hämophilus influenzae*; Adenoviren schwach positiv bei negativer PCR

BAL (09.08.2000): uncharakteristische, frische Entzündungsreaktion; kein Hinweis auf Spezifität oder Malignität

Labor (08.08.2000): Leukozyten 9500/µl, Segmentkernige 51%, Lymphozyten 32%, Eosinophile 7%, Monozyten 12%, Erythrozyten 6000/ml, Hb 12,3 g/dl, Thrombozyten 266000/ µl; CRP 0,6 mg/dl

Labor (22.02.2001): Ferritin 55,4 µg/l, Vitamin B12 > 2000pg/ml, Folsäure 15,7 ng/ml

Gesamt-Immunglobuline im altersgemäßen Normbereich; Subklassen IgG2 und IgG4 auf ca. 50% der unteren Normgrenze vermindert, IgG3 erhöht

Geringe quantitative Verminderung peripherer T-Zellen

Lungenfunktion (23.11.2001): FEV1 78,2%, VC 28,4%

Seit 2001 zunehmende Leberfibrose mit Übergang in Zirrhose sowie persistierende HHV-6-Infektion.

Aufnahme im August 2002 bei persistierendem Husten, Thrombopenie und AZ-Verschlechterung. Exitus letalis im Oktober 2002 bei respiratorischer Insuffizienz, Leberversagen und akutem Nierenversagen.

ILD 14: Sarkoidose

Männlich, geb. 28.08.1996

Anamnestisch seit dem 1. Lebensjahr rezidivierende „Augenentzündungen“. Keine Lymphknotenschwellungen, Gelenkschmerzen oder erhöhte Infektanfälligkeit. Bei U8 im Alter von 4 Jahren fiel eine Splenomegalie auf. Seit Sommer 2000 bei Anstrengung leichte Tachypnoe, seit Dezember 2000 auch in Ruhe. Nachtschweiß, kein Gewichtsverlust.

Labor (02.2001): keine Entzündungszeichen, BKS normal, Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte im Normbereich, ACE 57 kU/l, IL-2 1211 kU/l, Lysozym > 25 mg/l, Lymphozytendifferenzierung: T3 vermindert, T4 leicht vermindert, B an der oberen Norm

Präzipitine: +++ für Wellensittiche und Papageiensersum

Abdomen-Sonografie (02.03.2001): Splenomegalie, ansonsten Normbefund

EKG: inkompletter Rechtsschenkelblock, intraventrikuläre Erregungsleitungsstörung

Echo: Normalbefund

Röntgen-Thorax (26.01.2001): noduläre Lungengerüstveränderungen mit prominenten Lymphknoten beidseits

CT-Thorax (14.02.2001): fein noduläres interstitielles Muster sowie LK-Schwellung. Passend zu einer Sarkoidose.

Bronchoskopie (02.2001): anatomischer Normalbefund, normal große Adenoide, kein weißliches Trachealsekret

BAL (02.2001): Adeno- und Influenza B positiv; *Hämophilus influenzae* und Pneumokokken nachweisbar;

Histologie der Lungenbiopsie (02.2001): Epitheloidzellig-granulomatöse Entzündung, vereinbar mit Sarkoidose, peribronchial Alveolitis

Bei Verdacht auf Sarkoidose mit pulmonaler Beteiligung Beginn einer Therapie mit Corticosteroid und Azathioprin.

ILD 15: Interstitielle Pneumonie bei chronischer Granulomatose

Weiblich, geb. 18.9.1993

Altersentsprechende Entwicklung bis Juni 1994. Bei rezidivierenden Fieberschüben und Lymphknoten-Schwellungen Diagnosesicherung einer septischen Granulomatose im August 1994. Histologisch gesicherte desquamative interstitielle Pneumonie und fibrinöse, karnifizierende (intraalveoläre) Pneumonie im Rahmen der Grunderkrankung bei

Lungenbiopsie im Juni 1999. Allergisch-bronchopulmonale Aspergillose im März 2000. Zusätzlich Zöliakie und Lungenhämosiderose.

EKG (19.4.2001): Niedervoltage, keine Rechtsherzhypertrophiezeichen

Echo (04.2001): Normalbefund

LUFU (28.03.2001): Restriktion; VC 57% der Norm

Röntgen-Thorax (19.4.2001): interstitielle Zeichnungsvermehrung, pathologisch vergrößerte Lymphknoten

CT-Thorax (22.1.2001): interstitielle und milchglasartige Zeichnungsvermehrung bei bekannter chronischer Granulomatose, jedoch keine sicheren Zeichen einer Lungenfibrose

BAL:

29.01.2001: Leicht erhöhte Neutrophile, geringgradig erhöhte Eosinophile. Zusammengefasst granulozytäre Entzündungsreaktion mit mikroskopischem Nachweis von Bakterien, positive Eisenfärbung als Hinweis auf pulmonale Hämorrhagie.

25.04.2001: Rein makroskopisch v.a. alveoläres Hämorrhagie-Syndrom. Eisenfärbung negativ; Lymphozytose mit interstitieller Lungenerkrankung vereinbar.

08.10.2001: Deutliche Lymphozytäre Inflamationsreaktion. Deutlich positive Eisenfärbung. Im Verlauf unveränderter Hinweis auf chronische Lungenblutung.

Besserung der körperlichen Leistungsfähigkeit unter Steroidtherapie.

ILD 16: Cholesterin-Pneumonitis

Männlich, geb. 01.11.1994

Siehe 5.2.

ILD 17: Interstitielle Lungenerkrankung bei unklarer autoimmunologischer Systemerkrankung

Männlich, geb. 4.3.1992

Im August 1994 erstmalig Symptome mit eitrige Tonsillitis und nachfolgenden Gelenkschmerzen, Exanthem, leichter Konjunktivitis und stark erhöhtem ASL-

Titer, worauf bei V.a. rheumatisches Fieber eine Penicillintherapie für ein Jahr durchgeführt wurde.

Im Juni 1996 erneute Gelenkschmerzen in Knie- und Hüftgelenken mit Fieber und Berührungsempfindlichkeit, Hepatosplenomegalie und kleinfleckigem Exanthem. Bei V.a. systemische juvenile chronische Arthritis (SJCA) Beginn einer Cortisontherapie.

Im Februar 1999 erstmals pulmonale Symptome im Rahmen der systemischen Grunderkrankung. Neben einer SJCA wurden auch andere Systemerkrankungen wie Sarkoidose, Wegenersche Granulomatose und Goodpasture-Syndrom diskutiert, wofür sich kein weiterer Anhalt ergab. In den folgenden Jahren rezidivierende interstitielle Pneumonien.

Knochenmarks-Ausstrich (13.07.2000): vermehrte Granulopoese und Makrophagen-Vermehrung

EKG (04.07.2000): AV-Block 1°, inkompletter Rechtsschenkelblock

Herzecho (04.07.2000): Normalbefund

EEG (07.07.2000): pathologisches Wach-EEG. Das Überwiegen der sehr langsamen, hochamplitudigen Aktivität ist Zeichen einer mäßigen bis stark ausgeprägten allgemeinen Funktionsstörung. Das Bild ähnelt dem einer Enzephalitis.

Röntgen-Thorax (05.07.2000): deutliche feinretikuläre Zeichnungsvermehrung der Lunge

Abdomen-Sonographie (05.07.2000): echoreiche und vergrößerte Leber im Sinne einer Fettleber. Mäßige Splenomegalie. Ansonsten unauffällig.

Augenärztliches Konsil (07.2000): partielle Optikusatrophie nicht ausschließbar

Lungenfunktion (05.07.2000): ausgeprägte Restriktion

CT-Thorax (05.07.2000): kleinnoduläre, interstitielle Zeichnungsvermehrung im Sinne einer Lungengerüst-Erkrankung. Befall aller Lungenabschnitte mit Betonung der Unterfelder.

Bronchialsekret-Bakteriologie: massig *Candida albicans* nachweisbar

BAL (05.07.2000): nicht malignitätsverdächtig; mäßig zellreiches Präparat, geringgradige uncharakteristische frische Entzündungsreaktion.

Interstitielle Lungenerkrankung mit deutlicher restriktiver Ventilationsstörung im Rahmen der Grunderkrankung. Therapie mit Steroiden. Darunter Besserung des Befundes.

ILD 18: Interstitielle Pneumonitis

Weiblich, geb. 27.12.1997

Schwangerschaft durch Polyhydramnion kompliziert. Sectio nach Dezelerationen im CTG und Geburtsstillstand 3 Wochen vor errechnetem Termin. 24 Stunden nach Geburt Tachydyspnoe und schlechtes Trinkverhalten. Es wurde eine konnatale Pneumonie diagnostiziert und antibiotisch behandelt. Wenige Monate später Diagnose eines Vorhofseptumdefekts vom Sekundumtyp mit kleinem muskulärem Ventrikelseptumdefekt und pulmonaler Hypertonie. Bei Atelektasen und zystischen Veränderungen fragliche Bronchopulmonale Dysplasie oder angeborene zystisch adenomatoide Dysplasie beider Lungen.

Unter Corticoid- und Chloroquintherapie Besserung der pulmonalen Symptomatik.

Im Rahmen eines Infektes im Juli 1998 respiratorische Verschlechterung mit zunehmendem Sauerstoff-Bedarf.

Echo (31.07.1998): ASD II, großer Links-Rechts-Shunt

Röntgen-Thorax (20.08.1998): rechts feine streifige Verdichtungen perihilär (interstitielle Pneumonie), großer Herzschatten, der die linke Thoraxhälfte überlagert. (Siehe Abbildung 22).

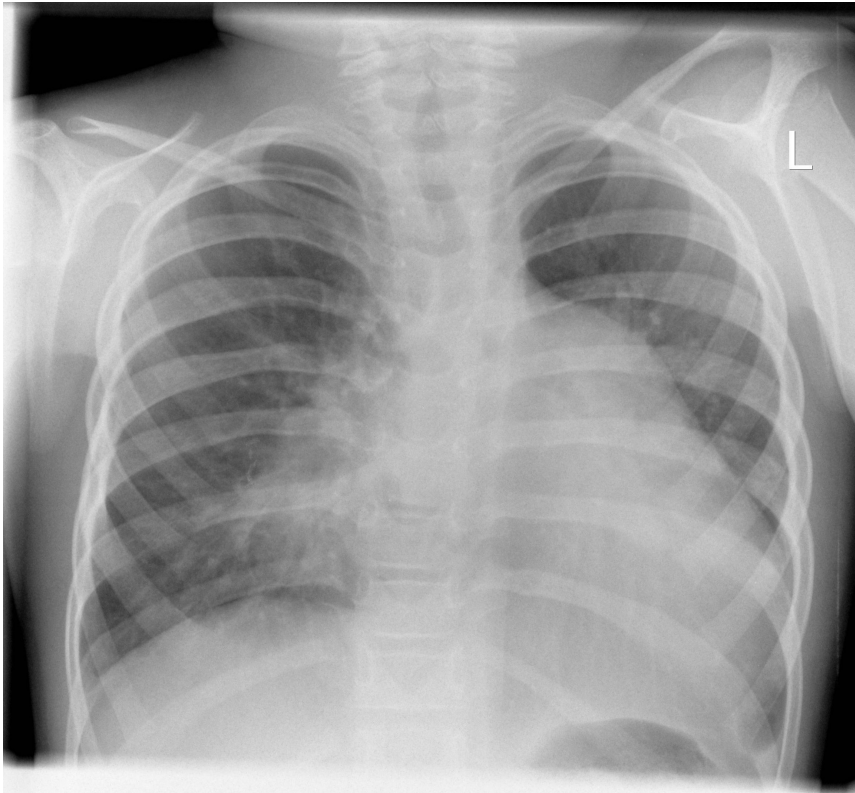


Abbildung 22 Röntgen Thorax ILD 18

EKG (31.07.1998): Sinusrhythmus, grenzwertige Überleitungszeit, überdrehter Rechtstyp mit deutlichen rechtsventrikulären Hypertrophiezeichen

BAL (30.07.1998): Zellreste und Leukozyten, keine Bakterien oder Pilzwachstum, kein Nachweis von *Pneumocystis carinii* oder *Chlamydia trachomatis*; PCR-Coxsackie B positiv;

Mikroskopische Beurteilung: ausgeprägte Neutrophilie mit ca. 60 – 90%, kaum Makrophagen, spricht für Infektion; alveoläre Beteiligung wahrscheinlich.

Lungenbiopsie (31.07.1998): milde chronisch-schwelende, interstitiell verlaufende Entzündungsreaktion mit Makrophagenaktivierung, feinfleckiger Fibrosierung und unspezifischen alveolo-kapillären interstitiellen Infiltraten mit Lymphozyten, Plasmazellen und vereinzelt Eosinophilen; nicht generalisierter Prozess mit vorhandenen altersentsprechenden subpleuralen Lungenabschnitten.

Dexamethasontherapie bei unspezifischer interstitieller Pneumonitis. Darunter gebesserte pulmonale Funktion und Trinkverbesserung. Jedoch auch Cardiomyopathie mit progredientem Verlauf.

Im Februar 1999 Vena cava-Thrombose. Ausgeprägte Dystrophie und Ernährung durch PEG-Sonde für zwei Jahre.

In den vergangenen Jahren zufrieden stellende pulmonale Verfassung mit seltenen Infekten der oberen Atemwege und stabile kardiale Situation.

ILD 19: Pulmonale Alveolarproteinose

Weiblich, geb. 20.04.1998

Siehe 5.5.

ILD 20: Pulmonale Alveolarproteinose

Weiblich, geb. 29.7.2002

Reifes hypotrophes Neugeborenes 38 + 1 SSW. Postpartale intracerebrale und cortikale Blutungen sowie Subarachnoidalblutung rechts.

Im weiteren Verlauf rezidivierende cerebrale Krampfanfälle, arterielle Hypertonie, retinale Blutungen am rechten Auge sowie ein Zentralarterienverschluss am linken Auge.

Urinstatus (12.2002): pH 5, Hb +, spezifisches Gewicht 1020

Kreatinin-Clearance (02.12.2002): 65 ml/min/1,73 qm

Stoffwechsel (12.2002): stark erhöhtes Propionylcarnitin und erhöhtes Methylmalonylcarnitin im Plasma

Röntgen-Thorax (28.11.2002): schwerste pulmonale Veränderungen im Sinne eines interstitiellen alveolären Musters. Im Verlauf ausgeprägte alveoläre Infiltrationen mit Zunahme der Verdichtungen beidseits; geringgradiger Pleuraerguss links.

BAL (04.12.2002): typisches Bild einer Alveolarproteinose mit schmutzigem Hintergrund, einigen Korpuskeln, intra- und extrazellulären Bakterien und schaumigen Makrophagen;

Bei Hypoglykämien dringender Verdacht auf einen Stoffwechseldefekt, welcher sich bei einer Muskel- und Leberbiopsie post mortem nicht bestätigen ließ.

Die Patientin verstarb am 6.12.2002 bei Alveolarproteinose mit zunehmender pulmonaler Insuffizienz im Alter von 4 Monaten und 8 Tagen.

ILD 21: Hepatopulmonales Syndrom

Weiblich, geb. 18.08.1981

Seit Mai 1989 zunehmende Blutungsneigung und Hämatokrit-Abfall. Bei aplastischer Anämie Knochenmarktransplantation im Mai 1992. Seit 1993 Dyspnoe bei stärkeren körperlichen Belastungen sowie rezidivierende bronchitische Infekte; schwere Hypoxie mit Diffusionsstörung bei V.a. pulmonale Manifestation einer chronischen Graft-versus-Host-Reaktion im Sinne einer Bronchiolitis obliterans und Therapie mit Steroiden und Ciclosporin A im Juni 1995. Seit 1996 Trikuspidalinsuffizienz und beginnende pulmonale Hypertonie. Leichte Verschlechterung der seit Jahren bestehenden belastungsabhängigen Dyspnoe.

Offenen Lungenbiopsie (09.02.1998): die histomorphologischen Veränderungen unter dem Begriff eines „diffuse alveolar damage“ lassen sich im Rahmen einer Graft-versus-Host-Reaktion erklären.

Lungenfunktion (02.1998): FEV1 84% der Norm, FEV 85% der Norm

Lungenperfusionsszintigraphie (26.05.1998): ca. 45% der applizierten Aktivität erreichen nicht das Kapilarbett der Lunge, dringender Verdacht auf Shunts.

ILD 22: Interstitielle Lungenerkrankung ohne ätiologische Zuordnung

Männlich, 11.08.1983

Im April 1997, 6 Wochen vor BAL, Reizhusten, Temperaturen bis 38,7°C, Bauch- und Muskelschmerzen. Bei Sauerstoffbedarf, mit einer initialen Sauerstoffsättigung von 85-90% unter Raumluft, und dem radiologischen Bild einer atypischen Pneumonie wurde mit Doxycyclin behandelt, was zu einer deutlichen Besserung der Symptome führte.

2 Wochen später erneute klinische und radiologische Verschlechterung. Eine Therapie mit Roxithromycin und Cotrimoxazol führte nicht zur gewünschten klinischen Verbesserung.

Unter der Verdachtsdiagnose Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie erfolgte eine Woche später erstmals die Gabe von Corticoiden (Prednison 3x 15 mg und Inhalationen mit Pulmicort), was zu einer deutlichen Besserung führte. Nach Entlassung kam es unter Dosisreduktion der Steroide allerdings wieder zu Dyspnoe und Tachypnoe. Eine erneute Therapie mit Corticoiden (Prednison 2 mg) führte nach 4 Tagen zu einer klinischen Besserung.

Lungenfunktion (16.5.97): Deutliche Restriktion mit Einschränkung der FRC (60% der Norm), der TLC und des Residualvolumens (60-70% der Norm). Normale Diffusionskapazität für CO (6,5 mmol/min/kPa entspricht 97% der Norm).

Spiral-CT (16.5.97): Grenzwertige Lymphknotenvergrößerung prätracheal. Die generalisierte geringe Transparenzminderung beider Lungen und die kleinst-nodulären Einlagerungen sowie die unregelmäßig begrenzten Pleuralinien rechts mehr als links mit streifig radiären Ausläufen ist mit einer Bronchiolitis obliterans mit subpleuraler organisierender Komponente vereinbar.

Bronchoskopie (16.5.97): Schwerste entzündliche Veränderungen an Trachea und Bronchialschleimhaut, atrophisch aussehende Schleimhaut mit deutlicher Prominenz der Knorpelkonturen.

BAL (16.5.97): Lymphozytose und Nachweis von Herpes simplex Typ I in der PCR.

Der Nachweis von HSV kann durch die Corticoidtherapie bedingt sein oder er ist ein harmloser Erregernachweis in der Lunge. Andererseits ist in Einzelfällen die Unterhaltung einer interstitiellen Pneumonie durch HSV beschrieben (Inaba, Rabah, Meert et al., 2004; Oda, Okada, Katsuda et al., 1994; Umar & Kanth, 1999).

Verlauf: rezidivierende Herpeseffloreszenzen am Mundwinkel. Schrittweise Reduktion der Corticosteroide. Nach 3 Jahren Therapie wurden die Steroide

abgesetzt. Klinisch, radiologisch und in der Lungenfunktion keine Hinweise mehr auf eine interstitielle Lungenerkrankung.

4 Diskussion

4.1 Allgemein

In dieser Untersuchung wurden die Ergebnisse aller BAL im Dr. von Haunerschen Kinderspital von 1997 bis 2002 ausgewertet. Anhand dieser Daten sollten Unterschiede in der Zytologie bei verschiedenen Krankheitsgruppen und einer Kontrollgruppe erarbeitet werden. Zudem sollten einzelne seltene Krankheitsbilder, die aufgrund ihrer Inhomogenität nicht als Gruppen betrachtet werden können, ausführlich dargestellt werden.

4.1.1 Klinische Daten

Aufgrund des retrospektiven Ansatzes dieser Arbeit traten bei der Sammlung von klinischen Informationen zu den Patienten unterschiedliche Probleme auf:

- keine Akten: es konnte von 14 Patienten keine Akte mehr aufgefunden werden. Diese Patienten wurden von der weiteren Untersuchung ausgeschlossen.
- lückenhafte Daten: Vor allem anamnestische Daten und klinische Befunde waren lückenhaft. Die mikrobiologische Aufarbeitung wurde bei den verschiedenen Patienten in sehr unterschiedlichem Ausmaß hinsichtlich Bakterien, Mykobakterien, Viren und Pilzen durchgeführt und zudem nicht als quantitative Darstellung ausgewertet. Die qualitative bzw. semiquantitative Auswertung kann nicht zwischen einer Kontamination, Kolonisation oder Infektion unterscheiden. Eine weitere Analyse wurde deswegen nicht durchgeführt.

Diese Faktoren führen zu einer nicht vermeidbaren Verzerrung der Datenlage führen, so dass die Interpretation sehr vorsichtig erfolgen muss.

Bei der Einteilung in verschiedene Kategorien bzw. Unterkategorien traten folgende Probleme auf:

Die Unterscheidung zwischen Asthma und Chronischer Bronchitis ist in einigen Fällen problematisch. Es wurden folgende Definitionen verwendet.

Asthma bronchiale: im Krankheitsverlauf von behandelnden Ärzten diagnostiziert durch den klinischen Verlauf mit chronisch oder chronisch rezidivierenden Atemwegsobstruktionen mit typischem Auskultationsbefund, dem Lungenfunktionsbefund, dem Ansprechen auf β_2 -Sympatikomimetika mit oder ohne Infektassoziation oder allergischer Komponente und nach Ausschluss von Mukoviszidose, immotilem Ziliensyndrom und Fehlbildungen der Atemwege.

Chronische Bronchitis: chronische oder chronisch rezidivierende Atemwegssymptome im Sinne von Husten oder Rasselgeräuschen mit oder ohne Atemwegsobstruktionen, mit oder ohne Infektassoziation und nach Ausschluss von Mukoviszidose, immotilem Ziliensyndrom und Fehlbildungen der Atemwege. Bei einem Teil der Patienten lag eine atopische Disposition vor. Von den behandelnden Ärzten wurde nicht die Bezeichnung Asthma vergeben. Eine chronische Bronchitis im Erwachsenenalter ist nach der WHO definiert als Husten und Auswurf in zwei aufeinander folgenden Jahren während mindestens 3 aufeinander folgenden Monaten pro Jahr. Diese Definition ist für das Kindesalter nicht brauchbar. Im Kindesalter geht man von einer chronischen Bronchitis aus, wenn Symptome der Bronchitis also Husten und /oder Auswurf für 8-12 Wochen bestehen. Die chronische Bronchitis ist keine klinische Entität und definitive Diagnose, sondern lediglich eine Arbeitsdiagnose, die es nötig macht, die Differentialdiagnose abzuklären. Hierzu gehören die Durchführung eines Schweißtestes, die Zilienfunktionsmessung, eine Immundefektabklärung sowie die Abklärung bezüglich einer passiven/aktiven Rauchexposition und von anatomischen Anomalien.

Andere Unterkategorien wie Atemwegsstenose, Z.n. Herz-Lungentransplantation und Gastroösophagealer Reflux sind klar definiert. Einige Patienten ließen sich nicht in die oben genannten Unterkategorien einteilen, diese wurden deshalb in einer Unterkategorie Sonstige zusammengefasst.

In der Kategorie Infiltrat wurden die Unterkategorien Pneumonie, Immundefekt und kardiale Grunderkrankung unterschieden. Insbesondere die Unterscheidung zwischen Immunkompetenten und Patienten, die über eine Immunschwäche verfügten, wurde hier berücksichtigt.

Das klinische Spektrum der interstitiellen Lungenerkrankungen beinhaltet auch im Kindesalter eine heterogene Gruppe seltener Erkrankungen (Fan, Mullen, Brugman et al., 1992). Aufgrund dieser Heterogenität wurde diese Gruppe nicht als Einzelgruppe subsumiert und von den statistischen Vergleichen ausgeschlossen.

4.1.2 Einflüsse der BAL Methodik

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, die klinischen Informationen mit den Ergebnissen der BAL in Zusammenhang zu bringen. Die Gewinnung der BALF erfolgte standardisiert (de Blic, Midulla, Barbato et al., 2000). Wie in der Pädiatrie üblich wurde die 1. Fraktion getrennt von den folgenden Fraktionen, die als Pool zusammen weiterverarbeitet werden, analysiert (Midulla, Villani, Merolla et al., 1995; Pohunek, Pokorna, & Striz, 1996; Ratjen, Bredendiek, Brendel et al., 1994; Riedler, Grigg, Stone et al., 1995; Riedler, Grigg, Stone et al., 1995). Die 1. Fraktion hat auch bei Lungengesunden einen leicht höheren Anteil an Granulozyten, die folgenden Fraktionen unterscheiden sich untereinander nicht oder nur kaum (Pohunek, Pokorna, & Striz, 1996). Die erste Fraktion der Lavage entspricht hierbei eher einer bronchialen Probe, während der Pool der Lavage eher alveoläre Bestandteile widerspiegelt.

In dieser Arbeit wurden 4 Fraktionen gewonnen, die erste, die als 1. Fraktion der Lavage bezeichnet wurde, wurde getrennt von den folgenden, die als Pool der Lavage bezeichnet wurden, verarbeitet.

Die Weiterverarbeitung der BALF erfolgt in der Literatur erheblich unterschiedlich zwischen verschiedenen Arbeitsgruppen. Alle Gruppen entnehmen für die mikrobiologischen Untersuchungen zunächst einen unfiltrierten Anteil. Dann aber verarbeitet ein Teil der Autoren die BALF unfiltriert (Marguet, Jouen-Boedes, Dean et al., 1999; Najafi, Demanet, Dab et al., 2003; Schellhase, Fawcett, Schutze et al., 1998), während manche die

BALF durch Gaze filtrieren (Azevedo, de Blic, Vargaftig et al., 2001; Ratjen, Rietschel, Griese et al., 2000). Dies trägt dazu bei, dass die Ergebnisse einzelner Studien nur bedingt miteinander vergleichbar sind. Die Proben, die in dieser Arbeit untersucht wurden, waren alle nach der Durchführung der BAL und Abnahme eines Aliquots für die Mikrobiologie durch Nitexgaze gefiltert worden. Dieses Vorgehen wird auch von der ERS Task Force empfohlen (de Blic, Midulla, Barbato et al., 2000).

Es konnte gezeigt werden, dass das Filtrieren den Anteil der Lymphozyten erniedrigt und den Anteil der Makrophagen erhöht. Eosinophile und Neutrophile sind hiervon nicht betroffen (Milman, Jacobsen, Faurschou et al., 1993).

Ein Teil der Autoren bezieht in die Differentialzytologie auch Epithelzellen mit ein (Fitch, Brown, Schock et al., 2000; Marguet, Jouen-Boedes, Dean et al., 1999e; Najafi, Demanet, Dab et al., 2003). Dies führt zu einer relativen Verschiebung der prozentualen Zellbestandteile. Die absoluten Werte sind hiervon unabhängig. Die Epithelzellen wurden bei uns zwar ausgewertet, aber in der Differentialzytologie, gemäß den Guidelines der ERS Task Force nicht berücksichtigt.

Sowohl Dauer als auch Geschwindigkeit der Zentrifugation beeinflussen die Ergebnisse der Differenzialzytologie. Bei höheren Geschwindigkeiten und längerer Zentrifugationsdauer steigt der Anteil der gezählten Lymphozyten signifikant an, wohingegen der Anteil der Makrophagen sinkt (De Brauwier, Jacobs, Nieman et al., 2000).

In dieser Untersuchung wurde mit 200 x g zentrifugiert. Andere pädiatrische Arbeitsgruppen zentrifugieren mit etwas höheren Geschwindigkeiten von 250 - 500 x g (de Blic, Midulla, Barbato et al., 2000), kommen aber zu ähnlichen Ergebnissen bei den Lymphozyten.

Weiterhin wird empfohlen mindestens 300 Zellen auszuzählen, in dieser Untersuchung wurden mindestens 400 Zellen ausgezählt.

4.1.3 Recovery

Die Recovery, definiert als die Menge der zuvor instillierten Lavageflüssigkeit, geteilt durch die zurückgewonnene Flüssigkeitsmenge ($\times 100$), liegt bei dieser retrospektiven Analyse im Median bei 50% (38%- 64%; 25.-75. Perzentile). Sie

gilt als Maß für die Qualität der BAL. Ab einer Recovery von $\geq 40\%$ kann bei gesunden Kindern von einer repräsentativen Probe ausgegangen werden (de Blic, Midulla, Barbato et al., 2000).

Bei gesunden Kindern ist eine Recovery von 58% bei einem instillierten Volumen von 3 ml pro kg Körpergewicht beschrieben (Ratjen, Bredendiek, Brendel et al., 1994; Riedler, Grigg, Stone et al., 1995). Andere Studien mit z.T. „lungenkranken“ Kindern kommen zu Ergebnissen von 49% (Marguet, Jouen-Boedes, Dean et al., 1999) und 66% (Najafi, Demanet, Dab et al., 2003).

Die einzelnen Unterkategorien in dieser Untersuchung unterscheiden sich nicht hinsichtlich der Recovery. Die niedrigen Werte in der Unterkategorie chronische Bronchitis von Patienten mit im Gegensatz zu solchen ohne Obstruktion könnte auf instabile und zu Kollaps neigenden verengten Bronchiolen zurückzuführen sein. Ferner waren diese Kinder viel jünger (Median 2,8 Jahre) als diejenigen mit Asthma bronchiale (Median 5,4 Jahre).

Najafi et al beschreibt eine negative Korrelation der Recovery mit dem Alter. Es wurden dort 4 mal 0,5 ml pro kg Körpergewicht Spülflüssigkeit instilliert. Die Patienten waren in dieser Untersuchung 0,3 bis 11,9 Jahre alt. (Najafi, Demanet, Dab et al., 2003).

Die Patienten, die in diese Arbeit eingeschlossen wurden waren zwischen 0,16 und 18,6 Jahre, also einem in etwa vergleichbarem Alterskollektiv.

Im Gegensatz dazu wurden in dieser Untersuchung 4 mal 1 ml pro kg Körpergewicht gegeben und es fand sich eine positive Korrelation der Recovery mit dem Alter. Dies kann damit zusammenhängen, dass technische Probleme, die zu einer geringen Recovery führen, bei kleinen Kindern wahrscheinlicher sind als bei größeren.

4.1.4 Normalwerte

In der Literatur sind zytologische Daten der BALF von lungengesunden Kindern veröffentlicht (Heaney, Stevenson, Turner et al., 1996; Midulla, Villani, Merolla et al., 1995; Ratjen, Bredendiek, Brendel et al., 1994; Riedler, Grigg, Stone et al., 1995; Riedler, Grigg, Stone et al., 1995; Tessier, Chadelat, Baculard et al., 1996). Diese Kinder wurden entweder im Rahmen einer bronchoskopischen Intervention, wie z.B. der Extraktion eines Fremdkörpers, bei der kein Anhalt für

einen Infekt der oberen oder unteren Luftwege vorlag, oder im Rahmen einer Allgemeinnarkose bei chirurgischen Eingriffen, bei denen keine Lungenerkrankung vorlag, lavagiert. Die Zellzahl schwankt dabei zwischen 7,3 und $51 \cdot 10^4$ Zellen pro ml, die Recovery lag zwischen 42,5% und 68%, der Anteil der Makrophagen zwischen 84% bis 92,5%, Neutrophile 0,9% bis 3,5%, Lymphozyten 7% bis 12,5%, Eosinophile 0% bis 0,2%. Angegeben wurde je der Median.

Tabelle 9 Normalwerte

	Tessier et al.	Ratjen et al.	Midulla et al.	Riedler et al.	Kontrollgruppe dieser Arbeit
N	11	48	16	18	15
Instillierte Flüssigkeit	10% FRC	3ml/kg	20ml	3ml/kg	4ml/kg
Zellzahl 10^4 /ml	30,5	7,3	51	15,5	5,6
Makrophagen %	92,5	84	87	91	90
Lymphozyten %	8	12,5	7	7,5	9
Neutrophile %	1	0,9	3,5	1,7	1
Eosinophile %	0	0,2	0	0,2	0

Angegeben ist je der Median. Die Angaben beziehen sich auf den Pool der Lavage.

Während die prozentuale Verteilung in diesen Untersuchungen ähnlich ist, unterscheidet sich die absolute Zellzahl erheblich. Dies könnte auf die Filtrierung zurückzuführen sein, da Tessier und Midulla die BALF nicht filterten und in dieser Untersuchung sowie bei Ratjen und Riedler durch Gaze gefiltert wurde (siehe 4.1.2).

Obwohl diese Kinder „lungengesund“ waren, kann man aber nicht ausschließen, dass die Lymphozyten durch einen unbemerkten viralen Infekt

erhöht sein könnten (Laviolette, 1985). Die Werte der Kontrollgruppe dieser Arbeit liegen mit den Werten der Differentialzytologie im Bereich der genannten Untersuchungen. Die absolute Zellzahl ist niedriger, liegt aber in einem vergleichbaren Bereich.

4.1.5 Zellprofile

Wir konnten zeigen, dass die absolute Anzahl der Makrophagen in allen Unterkategorien konstant ist. Dies lässt auf eine bei „Lungengesunden“ und bei Kindern mit Erkrankungen der Lunge konstante Anzahl schließen. In der Differentialzytologie kommt es zu einer relativen Abnahme infolge der absoluten Zunahme anderer Zellreihen.

Auch konnten wir zeigen, dass alle Unterkategorien im Verhältnis zur Kontrollgruppe erhöhte Werte für Neutrophile aufwiesen.

Die positive Korrelation zwischen Eosinophilen und Neutrophilen ist auffällig. Auch eine andere Studie zeigt diesen Zusammenhang (Frangova, Sacco, Silvestri et al., 1996). Man könnte vermuten, dass eine parallele Migration vom Blut in die Lunge hierfür verantwortlich ist.

Eine Erhöhung der Neutrophilen im Blut geht mit einer Erhöhung der Neutrophilen in der BAL einher. Es scheint eine Filtration-Migration der Zellen aus dem Blut in die Lunge zu geben.

Die Zunahme von Lymphozyten, neutrophilen und eosinophilen Granulozyten geht mit einer relativen Verminderung des Makrophagenanteils einher. Dies ist insofern nachzuvollziehen, da die Anzahl der Makrophagen im Pool bei allen Unterkategorien konstant ist (siehe 3.6.2). Eine Zunahme der anderen Zellreihen führt so zwangsläufig zu einer Abnahme des relativen Anteils der Makrophagen.

Die Anzahl der Lymphozyten steht in keinem Zusammenhang mit den anderen Zellreihen. Die Lymphozyten in der 1. Fraktion weisen nur eine Beziehung zu Lymphozyten im Pool auf. Von anderen Zellreihen sind sie unabhängig.

4.1.6 Altersabhängigkeit

Der Anteil der verschiedenen Zellreihen verändert sich mit dem Lebensalter. So sind bei gesunden Kindern unter 2 Jahren weniger Lymphozyten und mehr

Makrophagen vorhanden als bei älteren Kindern (Grigg, Riedler, Robertson et al., 1999). Andererseits ist auch die Anzahl der Zellen im Verhältnis zu älteren Kindern erhöht (Just, Fournier, Momas et al., 2002).

In dieser Arbeit konnte eine altersabhängige Zunahme der eosinophilen Granulozyten gezeigt werden. Diese Zunahme mit dem Alter konnte nur in den Unterkategorien Asthma und chronische Bronchitis gezeigt werden, und hängt wahrscheinlich mit Krankheitsprozessen zusammen, die gerade bei obstruktiven Lungenerkrankungen Eosinophilie involvieren (Gaston, 2002; McGarvey, Forsythe, Heaney et al., 1999; Najafi, Demanet, Dab et al., 2003). Schwankungen von Tag zu Tag sind denkbar (Grigg & Riedler, 2000), wurden hier jedoch nicht untersucht.

4.1.7 Einfluss von Kortikosteroiden

In dieser Untersuchung wurde die Einnahme von Kortikosteroiden miterfasst, aber die Daten hierzu waren zum Teil lückenhaft. Deshalb konnte der Einfluss auf die Zytologie der BAL mit und ohne inhalativ oder systemisch verabreichten Steroiden nicht zuverlässig untersucht werden. Wie sich Eosinophile in der BAL unter Steroiden verändern, ist nicht klar. Eine Studie beschreibt eine relative Resistenz von eosinophilen Granulozyten gegenüber Fluticasone (Booth, Richmond, Ward et al., 1995). Es wurde auch über eine Zunahme der Eosinophilen unter einer Therapie mit inhalativen Kortikosteroiden berichtet (Just, Fournier, Momas et al., 2002). Bei Kindern mit Cystischer Fibrose führen Steroide zu einer Erhöhung der Lymphozyten (Marguet, Jouen-Boedes, Dean et al., 1999).

4.2 Kategorien

4.2.1 Chronische Bronchitis und Asthma

Allgemeines zu Asthma

Asthma ist eine chronische Entzündung der Atemwege mit Hyperreaktivität und vorwiegend anfallsweisem Auftreten von reversiblen Atemwegsobstruktionen. Asthma ist wahrscheinlich keine Erkrankung, die auf einer einheitlichen

Pathogenese beruht. Als zentraler Punkt wird eine bronchiale Hyperreaktivität auf Grund einer chronischen Entzündung gesehen. Im Kindesalter sind Allergene die Hauptursache für Asthma. Weitere Auslösfaktoren sind vor allem Infekte, andere Umweltfaktoren und psychische Faktoren.

Die Immunpathologie von Kindern mit Asthma ist ähnlich aber nicht identisch mit der von Erwachsenen. Biopsie-Studien von Kindern mit Asthma zeigen ähnliche pathologische Veränderungen wie bei Erwachsenen (Beasley, Burgess, Crane et al., 1993; Bush & Pohunek, 2000; Cokugras, Akcakaya, Seckin et al., 2001; Cutz, Levison, & Cooper, 1978). Histopathologisch finden sich keine Unterschiede zwischen mildem und schwerem Asthma (Beasley, Burgess, Crane et al., 1993).

Neutrophile scheinen bei Kindern eine wichtigere Rolle im Inflammationsprozess zu spielen, während bei Erwachsenen hingegen eine chronische Entzündung durch Eosinophile im Vordergrund steht (Brightling, Symon, Birring et al., 2003; Chedevergne, Le Bourgeois, de Blic et al., 2000; Warner, Marguet, Rao et al., 1998). Dazu passen unsere Ergebnisse insoweit, als dass in den Unterkategorien Asthma und Chronische Bronchitis eine signifikante Zunahme der Neutrophilen absolut und relativ zur Kontrollgruppe nachzuweisen war, und dass mit zunehmendem Alter der Patienten die Anzahl der Eosinophilen zunimmt (siehe 3.8). Somit könnten Eosinophile mit steigendem Alter eine zunehmende Rolle im Inflammationsprozess spielen.

Allgemeines zu chronischer Bronchitis

Bei Kindern ist die Begriffsdefinition einer chronischen Bronchitis schwierig. Der Begriff sollte nicht als definitive Diagnose verwendet werden, sondern als Aufforderung zur weiteren Differentialdiagnostik. Eine CF, immotiles Ziliensyndrom, allergisches Asthma, (noch) nicht diagnostizierte anatomische Atemwegsanomalien, Gastroösophageale Refluxkrankheit etc. müssen ausgeschlossen werden. Die dann übrig bleibende Entität ist meist von vorübergehender Natur und klinisch durch rezidivierenden Husten, z.T. auch in der Nacht, gekennzeichnet. Ursächlich spielen Atemwegsinfekte oder (passive wie aktive) Rauchbelastung eine Hauptrolle.

Hier wurde der Begriff chronische Bronchitis verwendet, wenn die oben genannten Ursachen ausgeschlossen waren und der Krankheitsverlauf entsprechend lang war. Häufige klinische Ursachen für diese Zustände sind dann rezidivierende Infekte der unteren Atemwege, meist primär viral, die oft durch eine bakterielle Superinfektion kompliziert werden. Aber auch durch ständige Exposition zu Luftschadstoffen wie z.B. Zigarettenrauch, auch während der ersten Lebensjahre passiv, kann es zur Chronifizierung der Symptomatik kommen (Wright, Holberg, Morgan et al., 1996). Leider sind in dieser retrospektiven Arbeit nur lückenhafte Daten hierzu verfügbar

Durch Schäden am Bronchialepithel, lokaler Abwehrmechanismen, wie Zilienschlag und der Immunabwehr besteht die Inflammation fort.

Zum Teil können auch obstruktive Komponenten mit Giemen und Brummen vorliegen, was die Abgrenzung zu Asthma erschwert.

Bei Kleinkindern mit schwerem rezidivierendem Giemen ist eine Inflamationsreaktion, gekennzeichnet durch eine erhöhte Zellzahl und erhöhte neutrophile Granulozyten, typischerweise durch Viren wie RSV oder Adenoviren möglich. Welche Rolle CMV bei Immunkompetenten spielt, ist nach wie vor unklar. Bakterien spielen in der Pathogenese des schweren rezidivierenden Giemens bei Kleinkindern nur ausnahmsweise eine Rolle und es konnte keine Korrelation zwischen Neutrophilen und Bakterien nachgewiesen werden (Le Bourgeois, Goncalves, Le Clainche et al., 2002).

Makrophagen

Die absolute Anzahl an Makrophagen war sowohl in der 1. Fraktion, wie auch im Pool der Lavage in allen Unterkategorien nicht unterschiedlich. Im Gegensatz dazu war in einer Studie von Marguet et al. ist die absolute Anzahl an Makrophagen in den Kategorien Asthma ($34 \cdot 10^4$ Zellen/ml), chronischer Husten ($43 \cdot 10^4$ Zellen/ml), Kleinkinder mit Giemen ($25 \cdot 10^4$ Zellen/ml) und Kontrollgruppe ($35 \cdot 10^4$ Zellen/ml) (angegeben ist jeweils der Median) insgesamt höher als in unserer Studie (vergleiche Tabelle 4). Dies könnte zum einen an der anderen Verarbeitung, die BALF wurde nicht filtriert, liegen. Zum anderen könnte auch die unterschiedliche klinische Einteilung der Gruppen dafür

verantwortlich sein. Zwischen diesen Gruppen bestand aber kein signifikanter Unterschied (Marguet, Jouen-Boedes, Dean et al., 1999).

Neutrophile

Die im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhten Neutrophilen in den Unterkategorien chronische Bronchitis und Asthma, und die damit einhergehende erhöhte Zellzahl wurde auch schon in anderen Untersuchungen beschrieben. Barbato et al. fanden erhöhte Zellzahlen von $8 \cdot 10^4/\text{ml}$ bei Kindern mit schwerem Asthma im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit $2,6 \cdot 10^4/\text{ml}$ Zellen (Barbato, Panizzolo, Gheno et al., 2001).

Die in der Unterkategorie chronische Bronchitis tendenziell höhere Zellzahl und die stärkere neutrophile Granulozytose im Vergleich zur Unterkategorie Asthma könnte auch durch die Definition der Unterkategorien und das geringere Alter der Patienten mit chronischer Bronchitis bedingt sein.

In den Unterkategorien Asthma und chronische Bronchitis sind in der 1. Fraktion tendenziell höhere Werte für Neutrophile als im Pool der Lavage vorhanden.

Da die erste Fraktion eher aus dem bronchialen Teil und der Pool eher aus dem alveolären Teil des Atemtrakts stammt (Pohunek, Pokorna, & Striz, 1996) und man bei Asthma und chronischer Bronchitis eher ein bronchiales Entzündungsgeschehen erwartet, sind diese Ergebnisse erwartungsgemäß.

Während asymptomatischer Perioden ist bei persistierendem Asthma eine andauernde neutrophile Inflammation der Atemwege vorhanden (Just, Fournier, Momas et al., 2002). Im Gegensatz dazu ist in einer Vergleichsgruppe mit viral ausgelöstem Giemen eine Inflammation nur in symptomatischen Phasen nachweisbar. Auch bei Atopikern, die nicht an Asthma erkrankt sind, ist keine Inflamationsreaktion nachweisbar (Stevenson, Turner, Heaney et al., 1997).

Kinder mit chronischem Husten, ohne eine andere zugrunde liegende Erkrankung, können eine erhöhte Anzahl an Neutrophilen in der BAL aufweisen (Fitch, Brown, Schock et al., 2000). Inwieweit hier eine eigenständige Erkrankung vorliegt oder nur ein Symptom von chronischer Bronchitis, bei der

definitionsgemäß Husten vorliegt oder die Hustenform des Asthmas bleibt spekulativ (McKenzie, 1994).

Lymphozyten

Die Lymphozyten sind in der Unterkategorie chronische Bronchitis gegenüber der Kontrollgruppe verändert. Aufgrund des marginalen Unterschieds erscheint dies aber nicht relevant. Ansonsten bestehen keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Eosinophile

Inwieweit Eosinophile bei Asthmatikern erhöht sind, ist nicht unumstritten. In dieser Untersuchung sind die Eosinophilen in den Unterkategorien Asthma und chronische Bronchitis nur gering, aber statistisch signifikant erhöht. Ein Unterschied zwischen beiden Unterkategorien war nicht nachweisbar.

Zu bedenken ist, dass Eosinophile bei einer Auszählmethode, die auf Färbung beruht, unterschätzt werden können (Lamblin, Gosset, Tillie-Leblond et al., 1998).

Es konnte nachgewiesen werden, dass die Anzahl der Eosinophilen zumindest bei einem Teil der Asthmatiker erhöht ist (Shields, Brown, Stevenson et al., 1999). In einer anderen Untersuchung konnte ein Zusammenhang zwischen allergischem Asthma und einer erhöhten Anzahl von Eosinophilen nachgewiesen werden (Just, Fournier, Momas et al., 2002; Najafi, Demanet, Dab et al., 2003).

Bei Patienten mit chronischem Husten können die Eosinophilen erhöht oder normal sein, was auf die unterschiedlichen Ursachen des Hustens zurückzuführen ist. Eine Erhöhung von Eosinophilen in der Hustenform des Asthmas wäre denkbar. Auch andere Ursachen für Husten sind hier zu bedenken.

In anderen Untersuchungen unterschieden sich Patienten mit Asthma signifikant von Patienten mit chronischem Husten oder kindlichem „wheezing“ in der Anzahl der eosinophilen Granulozyten (Marguet, Jouen-Boedes, Dean et

al., 1999), wobei die Kinder mit Asthma deutlich älter als die in den anderen beiden Gruppen waren.

Dies könnte durch folgenden Zusammenhang erklärt werden. Die Anzahl an eosinophilen Granulozyten nimmt mit dem Alter zu. Wir konnten diesen Zusammenhang für die Unterkategorien Asthma und chronische Bronchitis nachweisen (siehe 3.8). Auch in unserer Untersuchung wiesen die Patienten in der Unterkategorie Asthma ein höheres Durchschnittsalter auf diejenigen in der Unterkategorie chronische Bronchitis. Es wäre denkbar, dass Asthma in seiner Frühform eher von einer neutrophilen Entzündungsreaktion und erst im Verlauf von einer zunehmend eosinophilen Entzündung charakterisiert ist. Andererseits könnten auch zwei verschiedenen Krankheitsbilder vorliegen und Asthma sich erst später manifestieren.

Diese Ergebnisse werden durch eine Studie bei Kindern mit rezidivierendem Giemen, die schlecht auf eine bronchodilatatorischen Therapie ansprachen, bestätigt (Schellhase, Fawcett, Schutze et al., 1998). Kinder bis zu einem Alter von 12 Monaten hatten nicht erhöhte Eosinophile, während es ab einem Alter von 13-18 Monaten zu einem Anstieg dieser Zellen kam.

4.2.2 Infiltrat bei Immunkompetenten und -inkompetenten

Die Kategorie Infiltrat hat die 3 Unterkategorien Pneumonie, Immundefekt und Kardial. Die Unterkategorie Pneumonie weist die höchsten Werte für Neutrophile auf verglichen allen anderen Unterkategorien. Dies ist durch die höhere Entzündungsaktivität erklärbar. Obwohl dieser Befund primär plausibel ist, gibt es keine Vergleichswerte in der Literatur, da die Zellprofile von Kindern mit Pneumonie bisher nicht beschrieben wurden.

Bei einzelnen Patienten waren auch die Anzahl und der Prozentsatz der Lymphozyten erhöht. Virale Infekte könnten dies erklären. Insgesamt fand sich aber kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe.

In der Unterkategorie Immundefekt war die Erregerdiagnostik der Hauptgrund für die BAL. Die mikrobiologischen Ergebnisse hiervon sind in Tabelle 28 im Anhang aufgeführt.

Hier ist aber - wie schon oben erwähnt – durch die mikrobiologische Methode kaum zwischen Kolonisation, Kontamination und Infektion zu unterscheiden, wenn nicht eine quantitative Bakteriologie durchgeführt wird.

Inwieweit der Keimnachweis zu einer Veränderung der Therapie beitrug, wurde nicht erfasst. Da aber die BAL oft erst sehr spät im Krankheitsverlauf und oft unter einer Kombinationstherapie mit Antibiotika und Antimykotika durchgeführt wurde, bleibt ihr Stellenwert in der Diagnostik unklar. Einige Kinder der Unterkategorie Immundefekt wiesen auch erhöhte Werte für eosinophile Granulozyten auf. Bei einem Patienten (Immundefekt Nr. 1) korreliert dies mit den peripheren Blutwerten (Eosinophile 22% bei 2200 Leukozyten) und könnte durch eine gezielte pulmonale Migration erklärt werden. Bei zwei weiteren Patienten (Immundefekt Nr. 2 und 6) mit zumindest leicht erhöhten Eosinophilen konnten Aspergillen in der BALF nachgewiesen werden. Eine allergische bronchopulmonale Aspergillose könnte dieses Phänomen erklären (Aubry & Fraser, 1998; Greenberger, Smith, Hsu et al., 1988). Auch bei Infektionen mit Aspergillen bei Patienten mit CGD konnten Mikroabszesse mit eosinophile Granulozyten nachgewiesen werden (Moskaluk, Pogrebniak, Pass et al., 1994).

Der frühzeitige Einsatz der BAL, um möglichst vor Antibiotikagabe relevante Keime zu isolieren, ist hilfreich insbesondere bei differentialdiagnostischen Überlegungen. Eine quantitative mikrobiologische Analyse wurde zunächst nie routinemäßig durchgeführt, ebenso wenig eine breite Suche nach möglichen Erregern. Diese beiden Vorgehensweisen sind aber dann auf der Basis der Daten dieser Arbeit eingeführt worden. Daher können jedoch hier leider keine Korrelationen oder Berechnungen der mikrobiologischen Ausbeute gemacht werden.

4.2.3 Interstitielle Lungenerkrankung

Obwohl eine Gruppe von 14 Patienten mit unterschiedlichen interstitiellen Erkrankungen wie PAP, postnataler CMV Infektion, systemischer Lupus Erythematoses, follikuläre Bronchiolitis, BOOP (Bronchiolitis obliterans

organising pneumonia) und EAA untersucht wurde und bei einem Teil eine lymphozytäre Alveolitis als gemeinsame Pathologie gefunden werden kann, (Ronchetti, Midulla, Sandstrom et al., 1999), erschien eine gemeinsame Auswertung dieser doch sehr unterschiedlichen und selteneren Krankheitsbilder nicht sinnvoll. Deshalb wurden die Individualwerte in Tabelle 7 und Tabelle 8, sowie Kurzcharakteristiken in 3.10 aufgelistet und einige Patienten in Abschnitt 5 als Einzelfälle differenziert betrachtet.

Zusammenfassung

Die BAL sollte standardisiert nach den Richtlinien der ERS Task force durchgeführt werden um vergleichbare Werte zu bekommen. Wir haben mit 4 mal 1 ml pro kg Körpergewicht instillierter Flüssigkeitsmenge eine meist ausreichende Recovery erhalten können.

Die absolute Anzahl an Makrophagen im Pool der Lavage unterscheidet sich kaum zwischen den Gruppen und eignet sich daher kaum diagnostisch. Es besteht eine Proportionalität zwischen neutrophilen und eosinophilen Granulozyten in der Lavage. Lymphozyten sind hiervon unabhängig.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Unterkategorien Asthma und chronische Bronchitis sich hinsichtlich der Zellprofile in der BAL nicht signifikant voneinander unterscheiden. Ein Anstieg der Eosinophilen während des Kindesalters in der Gruppe der Kinder mit Bronchitis war interessant.

Patienten mit Pneumonie weisen hohe Werte für neutrophile Granulozyten auf.

Obwohl mit der BAL selektiv Erreger aus der Lunge isoliert werden können ist der Stellenwert bei Infiltraten nicht klar. Eine frühzeitigere Indikationsstellung könnte mehr Informationen liefern. Eine quantitative mikrobiologische Analyse ist wünschenswert.

5 Patienteneinzelbeschreibungen

Eine Übersicht über die Krankheitsbilder ist in Abbildung 2 gegeben, die klinischen Eckdaten der einzelnen Patienten sind in Tabelle 7 ersichtlich.

Einzelne, interessante und teilweise seltene Erkrankungen wurden ausgewählt und detailliert ausgearbeitet.

5.1 Williams-Campbell-Syndrom

5.1.1 Fallbeschreibung

Weiblich, geb. 15.09.1978 zum Zeitpunkt der BAL 18 Jahre alt

Nach unauffälliger Schwangerschaft und Geburt musste die Patientin postpartal reanimiert werden. Genauere Umstände hierzu sind nicht bekannt. Im weiteren Verlauf traten immer wieder bronchiale und pulmonale Infekte auf, die dazu führten, dass die Patientin mehrmals stationär u.a. auf der Intensivstation behandelt werden musste. Der rechte Mittellappen erwies sich im Sinne eines sog. Mittellappensyndroms als ein ständiger Infektionsherd und wurde im Alter von 8 Jahren reseziert. Trotzdem auch weiter rezidivierende, schwere Bronchitiden und Pneumonien. Weitere Befunde waren eine mentale Retardierung und eine Innenohrschwerhörigkeit. Ferner bestand der Verdacht auf eine fragliche EAA bei nachweisbaren Präzipitinen gegen verschiedene Schimmelpilze.

Labor bei Aufnahme:

- Blutbild: Leukozyten 9400 / μ l, Neutrophile 78%, Lymphozyten 17%, Monozyten 5%, Hb 14,8 g/dl, Thrombozyten 235000 / μ l, CrP 1,2 mg/dl
- Elektrolyte bis auf Natrium mit 151mmol/l und Nierenwerte im Normbereich

Untersuchungsergebnisse:

- EKG: normal

- Herzecho: keine pulmonale Hypertonie, rechter Ventrikel nicht vergrößert, Trikuspidalinsuffizienz Grad 1
- Röntgenthorax: retikuläres Muster, am ehesten fibrotische Veränderung, Herz verbreitert.
- Sputum: Candida und Pseudomonas aeruginosa- nonmukoid. Im Verlauf kein Pseudomonas mehr nachweisbar.
- Im Verlauf Auftreten pneumonischer Infiltrate und deutlicher Rückgang derselben unter Antibiotikatherapie mit Ceftazidim, Tobramycin und Colistin.
- High-resolution-CT der Lunge: Herz deutlich vergrößert, in den Lungenfenstern beidseitig deutliche Bronchiektasien, feine noduläre streifige Verdichtungsfiguren, auch interstitielle Veränderungen im Sinne einer Fibrose (siehe Abbildung 23 und Abbildung 24).



Abbildung 23 HR-CT William-Campbell-Syndrom 1

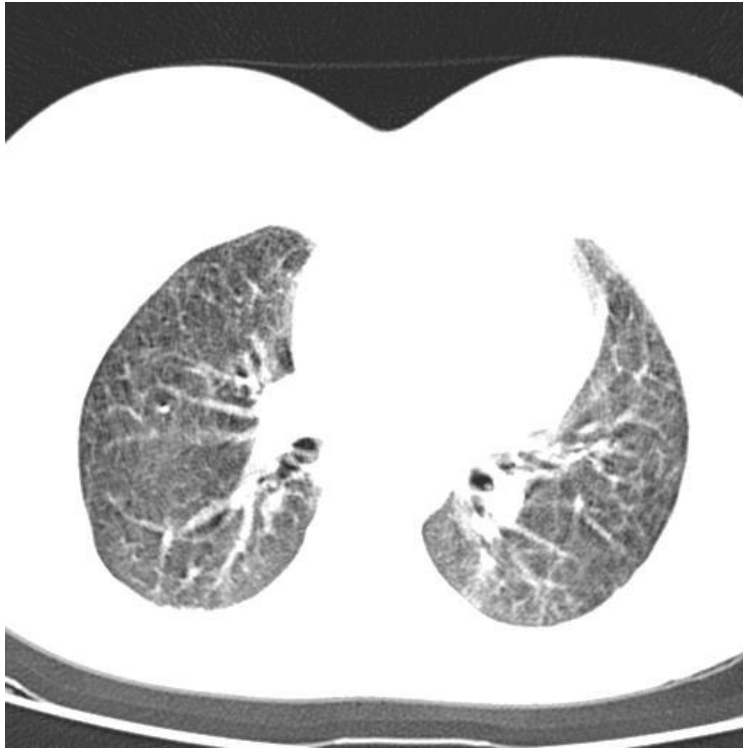


Abbildung 24 HR-CT William-Campbell-Syndrom 2

- Lungenfunktion: normaler Atemwegswiderstand, mäßige Überblähung, schwere Restriktion und begleitende Obstruktion (FVC 39,8%, FEV1 43,9%, MMEF75/25 45,6% TLC 47,6%, angegeben ist jeweils %-soll).
- Granulozytenfunktion: Ausschluss einer chronischen Granulomatose.
- Präzipitine: Aspergillus ++, Mikropolyspora ph. Fraglich positiv, vulgaris +++, Aryobas. Polulans +++, Alternaria ten. ++
- Ziliendiagnostik, Bürstenbiopsie: keine Zilienmotilitätsstörung

Bronchoskopie: mäßige Tracheobronchitis.

BAL-Zytologie:

Tabelle 10 BAL-Zytologie Williams-Campbell-Syndrom

	Pool	Normwerte
Gesamtzellzahl	73,0 *10 ⁴ /ml	
Makrophagen	5%	>84
Lymphozyten	4%	<13
Neutrophile	91%	<3
Eosinophile	0%	<0,5
Mastzellen	0%	<0,5
Plasmazellen	0%	
Recovery	44%	
Zellvitalität	96% lebende Zellen	

Ausgeprägte Granulozytose bei Bronchiektasen.

BAL-Mikrobiologie: Rachenflora mit ganz spärlich Sprosspilzen der Candida-Gruppe. Allerdings erfolgte zum Zeitpunkt der BAL eine Therapie mit Cefotaxim i.v., Tobramycin i.v. und Colistin Nasendusche.

Lungenbiopsie thorakoskopisch, durch Dr. Hatz im Klinikum Großhadern: das Material wurde an Prof. Löhns Pathologische Abteilung der LMU München und an Prof. Müller, Klinikum Bergmannsheil in Bochum übersandt.

Ergebnis: schwerwiegend verändertes alveoläres Lungengewebe. Bronchien ektatisch mit schleimig eitrigem Rezidiv einer chronischen Bronchitis und Bronchiolitis. Auffallend im Bereich der kleinen und mittelgroßen Bronchien das Fehlen einer Knorpelspange. Im Bereich des angrenzenden Lungengewebes starke Desquamation von Alveolardeckzellen. Lymphofollikuläres Entzündungsinfiltrat. Bewertung: schwergradige desquamative interstitielle Pneumonie, schleimig eitriges Rezidiv einer Bronchitis und Bronchiolitis und Diagnose Williams-Campbell-Syndrom.

Zusammenfassung: 18 Jahre alte Patientin mit seit Geburt bestehenden rezidivierenden pulmonale Infekten. In der Lungenbiopsie konnte neben einer desquamativen interstitiellen Pneumonie histologisch die Diagnose Williams-Campbell-Syndrom gestellt werden. Radiologisch konnten bereits strukturelle Lungenveränderungen nachgewiesen werden.

5.1.2 Allgemeines

Williams-Campbell-Syndrom: Dieses Syndrom wurde 1960 zum ersten Mal beschrieben. (WILLIAMS & CAMPBELL, 1960). Es handelt sich um ein angeborenes Bronchopneumopathie-Syndrom mit generalisierter Bronchiektasie auf der Grundlage von Knorpeldys- und –aplasie der Segment- und Subsegmentbronchien. Im klinischen Bild rezidivierende Bronchitiden und Pneumonien. Therapeutisch stehen intensive Betreuung zur frühen Erkennung von Infektionen und Antibiotika in Vordergrund. Ohne geeignete und frühzeitige Therapie kann sich das Bild einer Pneumopathie mit Emphysem, Bronchialobstruktion und Lungenfibrose entwickeln (Leiber & Hovels, 1973). Als weitere Komplikation wird die Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie berichtet (Amano, Yoshida, Shimizu et al., 1997).

Im CT imponieren eine inspiratorische Ballonierung der Bronchi und ein expiratoischer Kollaps (Watanabe, Nishiyama, Kanayama et al., 1987).

Wayne und Taussig berichten von Zwillingen, die unmittelbar nach der Geburt respiratorische Beschwerden entwickelten. Beide hatten Bronchiektasen vor allem in den Unterlappen. Aus der Klinik und röntgenologischen Untersuchung wurde das Williams-Campbell-Syndrom diagnostiziert. Dies ist der einzige Fall von Zwillingen in der Literatur. Die Autoren vermuten aufgrund des familiären Auftretens eine kongenitale Ursache (Wayne & Taussig, 1976).

Obwohl bereits früh das kongenitale Auftreten des Williams-Campbell-Syndroms postuliert wurde, wird in der Literatur nur von einem Fall familiären Auftretens berichtet. Außerdem gibt es 2 Patienten, bei denen sich die Symptome innerhalb des ersten Lebensjahres entwickelten und die

histopathologische Veränderungen wie bei einem Williams-Campbell-Syndrom aufweisen. Dies ließe auf eine erworbene Ursache dieses Syndroms schießen (Jones, Eid, Franco et al., 1993). In der Familienanamnese unserer Patientin ist kein Hinweis auf eine weitere betroffene Person zu finden.

Palmer et al. berichtet über einen Patienten mit Williams-Campbell-Syndrom, der lungentransplantiert wurde, aber ein Jahr nach Transplantation an einer Pneumonie verstarb. Er entwickelte nach der Operation eine Malazie beider Hauptbronchien. Als Hypothese gehen die Autoren von einer proximalen Knorpel Defizienz und postoperativen Ischämien aus, die zu einer Bronchiomalazie führten. Die beidseitige Lungentransplantation des Williams-Campbell-Syndroms wäre somit keine gute therapeutische Option (Palmer, Jr., Layish, Kussin et al., 1998).

Es finden sich noch 8 weitere Fallbeschreibungen in der Literatur von Erwachsenen mit gesichertem oder vermutetem Williams-Campbell-Syndrom (Fujishita, Kataoka, Kobayashi et al., 1990; Kaneko, Kudo, Tashiro et al., 1991; Kawamura, Mochizuki, Nakahara et al., 1992; Kimoto, Kawamura, Nakahara et al., 1999; Tomii, Iwata, Oida et al., 1990).

5.1.3 Diskussion

Die Diagnose des Williams-Campbell-Syndroms beruht vor allem auf der Histologie. Hierbei ist nicht auszuschließen, dass in der Lungenbiopsie kein repräsentativer Bereich getroffen wurde. Insgesamt bleibt die Pathogenese aufgrund des sehr seltenen Auftretens unsicher. Obwohl eine genetische Ursache vermutet wird, könnten die Veränderungen auch sekundär auftreten.

In der Literatur wurden einige Fälle nur klinisch diagnostiziert. Ein eindeutiger Beweis im Sinne einer Lungenbiopsie wurde nicht erbracht. Ob diese Fälle wirklich Patienten mit Williams-Campbell-Syndrom darstellen, ist unklar. Auffällig erscheint die Häufung der Erkrankung in Japan. Allerdings kann auch eine erhöhte Aufmerksamkeit seitens der Ärzte zu einer erhöhten Anzahl an diagnostizierten Erkrankungen führen. Ärzte, denen das Williams-Campbell-Syndrom nicht bekannt ist, würden dieses auch nicht diagnostizieren.

Mit der BAL konnte bei dieser Patientin nur eine starke neutrophile Entzündung nachgewiesen werden. Dies passt zu einer ausgeprägten Bronchitis. Die endgültige Diagnose konnte nur mit der Lungenbiopsie gestellt werden.

5.2 Cholesterin-Pneumonitis

5.2.1 Fallbeschreibung

Männlich, geb. 1.11.1994 zum Zeitpunkt der BAL 7 Jahre alt

Seit Geburt leidet der Patient an einer komplexen, bisher nicht ursächlich geklärten Grunderkrankung. Perinatal litt er an einer CMV-Infektion. Im Alter von 3 Monaten entwickelte sich eine zunehmende Trinkschwäche bei Muskelhypotonie und Dystrophie.

Ein daraufhin durchgeführtes Screening zum Ausschluss eines Stoffwechseldefekts bis auf erniedrigte Carnitinwerte im Blut unauffällig, auf Aminoazidurien und Organoazidurien negativ. Untersuchung auf komplexe Kohlenhydrate im Harn negativ, kein Anhalt für Mukopolysaccharidosen oder Glykoproteinosen, Untersuchung langkettiger Fettsäuren im Plasma unauffällig, Carbohydrat-defizientes Transferrin im Normbereich. Aktivität lysosomaler Enzyme negativ. Kein Anhalt für metachromatische Leukodystrophie, Gangliosidose oder M. Sandhoff. Ausschluss eines Defektes der Atmungskette durch Muskelbiopsie und Genanalyse. Chromosomensatz unauffällig.

In der MR-Tomographie des Schädels nicht näher spezifizierte Herdbefunde im Nucleus lentiformis und der Corona radiata.

Mentale Retardierung, faciale Dysmorphie und später gastroösophagealer Reflux traten hinzu.

CT Befund: Ausgeprägtes feinwabiges Muster durch Betonung der perilobären Septen, diffuses nicht lobär- oder segmental angeordnetes Milchglasmuster. Subpleural einzelne überblähte Bezirke mit beginnender Fibrosierung. Siehe Abbildung 25.



Abbildung 25 CT Cholesterin-Pneumonitis

BAL:

Tabelle 11 BAL-Zytologie Cholesterin-Pneumonitis

	Pool	Normalwerte
Gesamtzellen	33,5 10^4 /ml	
Makrophagen	51%	>84
Lymphozyten	14% und 6% monozytäre Lymphozyten	<13
Neutrophile	25%	<3
Eosinophile	2%	<0,5
Eisenfärbung	16% positiv	

Besonderheiten: teilweise schaumige Zytoplasmen mit surfactant-ähnlichen Lamellenkörperchen vereinzelt Cholesterinablagerungen, ganz vereinzelt rundliche Korpuskel wie typisch bei PAP. Fettfärbung negativ, PAS-Färbung positiv.

Bewertung: Geringe neutrophile Entzündungsreaktion bei geringer Eosinophilie. Keine Speicherphänomene. Hinweis auf länger zurückliegende Blutung. Wenig PAS-positives Material. Vereinbar mit Alveolarproteinose.

Lungenbiopsie (28.2.2000): zahlreich ausgeweitete Alveolen. Im Interstitium Cholesterin-Granulome mit mehrkernigen Riesenzellen. Ausgedehnte intraalveoläre Einblutung. Bewertung: Cholesterin-Pneumonitis, auch mit Lysinintoleranz und PAP vereinbar. Einblutung am ehesten iatrogen.

Weiterer Verlauf:

Mit 6 Jahren zeigte der Patient zunehmende pulmonale Symptome mit Husten und Belastungsdyspnoe.

Eine therapeutische Ganzlungenlavage führte zu keiner Verbesserung. In der Lungenfunktion starke Restriktion (TLC 51% des Altersolls). Bei zunehmender respiratorischer Insuffizienz Lungentransplantation. CMV-Reaktivierung. Exitus letalis einige Monate später.

Zusammenfassung: 7 Jahre alter Patient mit ungeklärter Grunderkrankung. Im Alter von 6 Jahren entwickelt sich zunehmend auch eine pulmonale Symptomatik. In der Lungenbiopsie Cholesterin-Pneumonitis. Exitus letalis nach zunehmender respiratorischer Insuffizienz und Lungentransplantation.

5.2.2 Allgemeines

Cholesterin-Pneumonien. Einige Autoren benutzen als Synonym

Lipoidpneumonien (Fisher, Roggli, Merten et al., 1992a; Rieger C. et al., 1999).

Pathophysiologie

Exogene Lipoidpneumonien können nach Einnahme bestimmter Medikamente wie Busulphan oder Amiodaron oder als Folge einer chronischen Aspiration von ölhaltigen Nasentropfen oder Laxantien auftreten (Bandla, Davis, & Hopkins, 1999).

Es werden auch Fälle von Kindern beschrieben, die - im Südwesten Saudi-Arabiens - im Rahmen eines kulturellen Rituals gezwungen wurden tierisches Fett („Ghee“) zu schlucken, und dieses offensichtlich aspirierten (Al Malki, 2000; Armah, Annobil, Morad et al., 2000).

Endogen Ursachen können zu einer Lipoidpneumonien führen. Die Ursache ist nicht eindeutig geklärt. Typischerweise ist kein Hinweis auf Fettstoffwechselstörung bzw. extrapulmonale Speicherkrankheit vorhanden. Es wird vermutet, dass ein unbekannter Stimulus zu einer vermehrten Produktion von Lipiden durch Typ II Pneumozyten oder andere residente Zellen führt, oder deren Abbau inhibiert. Es kommt zu einer Anhäufung von Lipiden mit lipidhaltigen Alveolarmakrophagen, Schaumzellen und Fremdkörperzellen. Durch die Lipide kommt es zu einer reaktiven Entzündungsreaktion (Rieger C. et al., 1999).

Andererseits können auch entzündliche Prozesse zu lokalen Veränderungen im Sinne einer Lipidpneumonie führen, z.B. Mikroaspirationen nach fettreicher Nahrung.

Klinik

Kinder mit einer Cholesterin-Pneumonitis sind durch Husten, Wachstumsretardierung und fortschreitende respiratorische Insuffizienz gekennzeichnet.

Untersuchungen

Im Röntgenthorax kann bei lokalisiertem Befall ein chronisches Infiltrat nachgewiesen werden. Bei generalisiertem Verlauf sind diffuse retikulonoduläre Veränderungen nachweisbar. Im Verlauf kann es zu einer Honigwabengunge kommen (Hugosson, Riff, Moore et al., 1991).

In der Lungenfunktion können sowohl obstruktive, wie auch restriktive Veränderungen vorliegen.

In der BAL sind eine erhöhte Zellzahl und mit Spezialfärbungen lipid- und cholesterinhaltige Alveolarmakrophagen nachweisbar. Diagnostisch entscheidend ist aber die Lungenbiopsie, die histologisch deformierte Alveolarräume mit fettspeichernden Makrophagen und Schaumzellen aufweist. Es findet sich charakteristischerweise intraalveoläre und interstitielle Lipideinlagerungen. Durch Infiltration durch Histiozyten, Fibroblasten und Fibrozyten kommt es zu einer Verdickung der Alveolarsepten (Rieger C. et al., 1999).

Therapie

Exogene Formen können durch Vermeiden der Noxe, lokalisierte Prozesse durch Resektion des entsprechenden Lappens behandelt werden. Ansonsten steht die symptomatische Therapie mit Gabe von Sauerstoff und Behandlung der Rechtsherzinsuffizienz im Vordergrund (Rieger C. et al., 1999).

Prognose/Verlauf

Der Verlauf ist durch die fortschreitende respiratorische Insuffizienz gekennzeichnet (Rieger C. et al., 1999).

Es wurden von acht Fällen mit einer Koinzidenz von Lipoidpneumonien, dem histologischen Nachweis von Cholesterin-Granulomen und PAP berichtet (Fisher, Roggli, Merten et al., 1992).

Es gibt auch den Fall eines 5-jährigen Jungen mit endogener Lipoid-Pneumonie und PAP. Hier wurde ein gastroösophagealer Reflux nachgewiesen. Außerdem litt er an neurologischen Entwicklungsstörung. In der Lungenbiopsie wurden lipidbeladene Makrophagen und PAS positives Material im Alveolarraum beschrieben (McDonald, Roggli, & Bradford, 1994).

5.2.3 Diskussion

Bei diesem Patienten konnte bisher keine Ursache für seine Erkrankung gefunden werden. Ein ausgeprägter gastroösophagealer Reflux wurde mehrfach ausgeschlossen. Auffällig erscheint die ähnliche Symptomatik zu einem anderen Fall (McDonald, Roggli, & Bradford, 1994). Inwieweit die perinatale CMV Infektion die Krankheit beeinflusst hat, ist unklar. Wahrscheinlicher scheint ein Symptomenkomplex, auch im Hinblick auf die facialen Dysmorphien, der mentalen Entwicklungsverzögerung und den unklaren Herdbefunden im Gehirn.

Die BAL war bei diesem Patienten ein wichtiger Bestandteil der Diagnostik.

5.3 Chronisch eosinophile Pneumonie

5.3.1 Fallbeschreibung

Männlich, geb. 22.09.1990 zum Zeitpunkt der BAL 11 Jahre alt

Im Alter von 10 Jahren wurden bei der Vorstellung beim Hausarzt als Nebenbefund Trommelschlegelfinger entdeckt. Als einziges pulmonales Symptom war Husten zu eruieren. Kein Giemen und keine Dyspnoe. Dies führte zu einer weitergehenden Diagnostik.

Röntgenthorax, HRCT und eine Bronchoskopie führten zur Diagnose einer Lungenfibrose. Diese wurde für 5 Monate mit Prednison 2,5 mg/d und Isoniazid 150 mg/d behandelt.

Zur weiteren Diagnostik und Therapie wurde dieser Junge aus dem Iran ans Dr. von Haunersche Kinderspital überwiesen.

Aufnahmebefund

11 Jahre alter Patient, Trommelschlegelfinger

Pulmo: Bronchialatmung mit leichtem inspiratorischem Knistern

Größe 136,5 cm (3.-10. Perzentile), Gewicht: 26,1 kg (<3. Perzentile);

Sonst unauffällig.

Untersuchungen:

- Im Blut grenzwertige Eosinophilie mit 5%, unter Methylprednisolon Stoßtherapie über 3 Tage Absinken auf Normalwerte.
- Angiotensin converting enzyzm 77 U/ml (Norm 18-55 U/ml)
- CrP negativ
- Röntgenthorax: positives Silhouettenphänomen z.T. an der rechten Herzkontur mit streifigen interstitiellen Strukturverdichtungen, keine Infiltrate
- Schweißtest: normal (Leitfähigkeitsmessung 39 mmol/l (Normwert <60 mmol/l); Chloridfällung 17 mmol/l (Normwert < 40 mmol/l))
- Lungenfunktion: restriktive Lungenerkrankung; Vitalkapazität 0,62l (27,9% des entsprechenden Altersolls)

- Mukoziliäre Clearance: Immotiles Ziliensyndrom ausgeschlossen
- Prick: negativ
- Spezifische IgG Antikörper: Befeuchterkeime 14% (<10% negativ, <15% positiv), Wellensittichserum 7,0% (<5% negativ, < 7% positiv), Kanarienvogel-Serum 6,8% (<5% negativ, < 7% positiv), somit alle leicht erhöht. *Aspergillus fumigatus*, *Alternaria tenius*, *Thermoactinomyces vulgaris*, *Aureobasidium pullulans*, Papageien-Serum, Taubenserum und *Saccharopolyspora rectivirgla*: negativ. Anamnestisch keine Exposition
- RAST auf *Aspergillus* negativ
- Keine AK gegen Leishmanien, Schistosomen, Faciolosis, Filarien, Trichinen, Toxocariasis und Echinokokken
- Stuhl negativ auf Protozoen und Würmer

Histologie der Lungenbiopsie (chirurgisch): minimale nicht spezifische chronische Entzündungsreaktion im Interstitium. Zusätzlich sind Fibrin-Aggregationen im Alveolarraum sowie vereinzelt Neutrophile und wenige Eosinophile zu sehen. Kein Anhalt für Granulome, Vaskulitis oder Malignität.

Bewertung von Dr. Nicolson vom Department of Histopathology, London:

Diese Veränderungen sind als äußerst mild zu bewerten. Nicht sicher eine repräsentative Probe. Insgesamt vereinbar mit fokalem Prozess wie z.B. eosinophiler Pneumonie, auch wenn diese hier nicht bestätigt werden kann.

BAL-Virologie: Adenovirus positiv, CMV-DNA negativ

BAL Zytologie:

Tabelle 12 BAL-Zytologie Chronisch eosinophile Pneumonie

	Pool	Normalwerte
Gesamtzellzahl	90 *10 ⁴ /ml	
Makrophagen	40%	>84
Lymphozyten	3%	<13
Neutrophile	5%	<3
Eosinophile	52%	<0,5
Mastzellen	0%	<0,5
Plasmazellen	0%	
Eisenfärbung	negativ	
CD4/CD8-Ratio	2,56	
Zellvitalität	92	
Recovery	33	

Beurteilung: ausgeprägte eosinophile Inflammationsreaktion.

Zusammenfassung:

Ein 11 Jahre alter minderwüchsiger Junge mit Husten, einer restriktiven interstitiellen Lungenerkrankung und einer Eosinophilie in der BAL. Dies spricht für eine chronische eosinophile Pneumonie. Diese wurde mit einer Methylprednisolon Stoßtherapie von 15-20 mg/kg Körpergewicht pro Tag in 3 Dosen behandelt. Drei Tage danach war schon eine Verbesserung der Lungenfunktion nachweisbar (FVC 32% auf 48,0% jeweils des Alterssolls).

5.3.2 Allgemeines

Es gibt eine Reihe von Erkrankungen, die zu der Gruppe der Eosinophilen Lungenerkrankungen gezählt werden:

- Akute eosinophile Pneumonie
- Chronische eosinophile Pneumonie

- Pulmonale Eosinophilie (Löffler-Syndrom)
- Idiopathisches Hypereosinophilie-Syndrom
- Asthma
- Allergische bronchopulmonale Aspergillose
- Churg-Strauss-Syndrom
- Parasitäre Erkrankungen
- Reaktion auf Medikamente

Die Gruppe von Erkrankungen ist dadurch gekennzeichnet, dass diese mit einer Eosinophilie in der Peripherie oder der Lunge einhergehen. Es sind immer auch andere Zellen an der Inflamationsreaktion beteiligt (Makrophagen, Neutrophile, Lymphozyten).

Chronische eosinophile Pneumonie

Epidemiologie

Es handelt sich um eine seltene Erkrankung. Es gibt Berichte über Kinder mit chronisch eosinophiler Pneumonie (Rao, Steiner, Rose et al., 1975). Der Altersgipfel liegt jedoch im 5. Lebensjahrzehnt und Frauen sind bevorzugt betroffen (Fox & Seed, 1980; Jederlinic, Sicilian, & Gaensler, 1988).

Obwohl im Allgemeinen nicht von einer vererbaren Erkrankung ausgegangen wird, wird von Zwillingen mit dieser Erkrankung berichtet (Barnes, Gray, Heaton et al., 1983).

Klinik

Die Klinik ist gekennzeichnet durch Husten, Fieber, Dyspnoe und Gewichtsverlust (Jederlinic, Sicilian, & Gaensler, 1988). Seltener tritt auch Auswurf, Giemen und Nachtschweiß auf. In 50% ist Asthma vorhanden (Fox & Seed, 1980). Im Blut ist in der Regel eine Eosinophilie vorhanden.

Diagnostik

In der Lungenfunktion zeigt sich, außer bei sehr milden Verläufen, eine Restriktion. Es können auch obstruktive Atemstörungen vorhanden sein, die

dann aber eher auf das oft gleichzeitig vorhandene Asthma zurückzuführen sind (Jederlinic, Sicilian, & Gaensler, 1988).

Im Röntgenthorax sind periphere Infiltrate nachweisbar (Allen & Davis, 1994), allerdings ist auch ohne den Nachweis eines Infiltrates im Röntgenthorax eine chronische eosinophile Pneumonie beschrieben (Dejaegher, Derveaux, Dubois et al., 1983). In der Computertomographie ist zusätzlich eine Lymphadenopathie nachweisbar (Onitsuka, Onitsuka, Yokomizo et al., 1983).

In der BAL ist eine Eosinophile mit eosinophilen Granulozyten meist über 25% bei normalen oder nur leicht erhöhten Neutrophilen und Lymphozyten nachweisbar (Dejaegher & Demedts, 1984).

Die Histologie ergibt eine Eosinophile und lymphozytäre Infiltration des Interstitiums (Allen & Davis, 1994).

Therapie

Kortikosteroide haben einen dramatischen Effekt, der innerhalb 24-48 Stunden auf die Beschwerden, und innerhalb von 10 Tagen auf die radiologischen Veränderungen feststellbar ist. Allerdings kann es zu Rückfällen kommen. Daher ist eine Langzeittherapie für 6 Monate und bei Bedarf länger indiziert (Bancal, Sadoun, Valeyre et al., 1989; Rao, Steiner, Rose et al., 1975). Auch eine Hochdosis-Pulstherapie kann erfolgversprechend sein, z.B. mit 300 mg/m² Körperoberfläche für 3 Tage, alle 4-6 Wochen (Desmarquest, Tamalet, Fauroux et al., 1998). Falls es unter dieser Therapie zu keinem Ansprechen kommt, sollte die Dosis bis zu einem klinischen Ansprechen erhöht werden (Paul, Klettke, Moldenhauer et al., 1999).

Prognose:

Meist kommt es zu einer komplette Remission der Beschwerden (Fernandez, Blanquer, Dominguez et al., 1994), in der Histologie bleibt aber oft eine peribronchiale Fibrose und in der Lungenfunktion eine leichte Funktionseinschränkung bestehen (Allen & Davis, 1994).

5.3.3 Diskussion

Die chronische eosinophile Pneumonie zählt zu den seltenen Lungenerkrankungen. Bei diesem Patienten wurden andere Ursachen für eine Eosinophilie in der BAL ausgeschlossen. Durch die Kortisonstoßtherapie kam es zu einer prompten Verbesserung der Lungenfunktion. Über die Prognose finden sich in der Literatur unterschiedliche Angaben. Ein Teil der Autoren beschreibt Rückfälle (Bancal, Sadoun, Valeyre et al., 1989), während andere eine komplette Remission der Beschwerden ohne Rezidive beschreiben (Fernandez, Blanquer, Dominguez et al., 1994). Eine Stoßtherapie sollte bei einem Rückfall erneut durchgeführt werden.

Die Diagnose konnte hier mit der BAL gestellt werden. Eine zusätzlich durchgeführte Lungenbiopsie erbrachte keine weiteren Erkenntnisse. Eine Eosinophile war hier nicht zu sehen, so bleiben Zweifel, ob in der offenen Lungenbiopsie eine repräsentative Probe gewonnen werden konnte.

5.4 Idiopathische Lungenhäm siderose

5.4.1 Fallbeschreibung

Männlich, geb. 13.03.87 zum Zeitpunkt der BAL 15 Jahre alt

Anamnese und Aufnahmebefund

Der 15 Jahre alte Patient stellte sich mit unklaren Hämoptysen und einer Anämie (Hb 7,2 mg/dl) vor. Röntgenthorax und Lungenfunktion waren beim Hausarzt unauffällig gewesen.

Eigenanamnese: seit 3 Monaten kam es immer wieder zu Hustenattacken, mit Auswurf von dunklem, wohl geronnenem Blut. Seit 8 Wochen bestand eine zunehmende Müdigkeit und extreme Schlappeheit. Er legte sich deshalb auch nachmittags zunehmend öfter zum Schlafen hin. Zuvor war er sportlich sehr aktiv. Bei Aufnahme war er bereits nach 100m Gehstrecke sehr erschöpft.

Ferner klagte er über Nachtschweiß. Es bestand kein Fieber, keine Bauch- oder Knochenschmerzen. Vor 3 Wochen hatte er für eine Woche Durchfall, aber ansonsten immer normalen Stuhlgang ohne Blutbeimengungen und keinen Teerstuhl.

Umweltanamnese: Der Patient raucht seit einem $\frac{3}{4}$ Jahr, zuhause hat er eine Katze. Kein Auslandsaufenthalt.

Unauffällige Familien- und Medikamentenanamnese

Aufnahmebefund: blasses Hautkolorit, 2/6 Systolikum mit Punktum maximum über Erb. Pulmo unauffällig, Sauerstoffsättigung bei Raumluft 99%. Leber und Milz nicht vergrößert, keine vergrößerten Lymphknoten.

Labor

Leukozyten: 6400 / μ l, CRP 0,3 mg/dl, Thrombozyten: 370.000 / μ l

Hb: 7,2 g/dl, MCV: 73,6 μ m³ (80-96), MCH: 23,5 pg (28-33), Eisen: 8,4 μ g/dl (80-180), Ferritin: 30,6 μ g/dl (30-300), Transferrin: 317 mg/dl (200-360), TFS 1,9 % (15-45)

IgG 628 mg/dl (800-1800), IgM 49,9 mg/dl (60-250), IgA 84,9 mg/dl (90-450), IgE 16,6 IU/ml (<200)

Endomysium-Antikörper IgA: negativ, Gliadin-Antikörper IgA 17 Au (Normwert <25 Au), Gliadin-Antikörper IgG 7 Au (Normwert <25 Au)

ANA 1:120 und 1:240 zwei Tage später (granuläres Fluoreszenzmuster), DS-DNA-AK <5 U/ml (Referenzbereich <9 U/l), Rheumafaktor, U1 RNP AK, Sm AK, SS-A AK, SS-B AK, Scl 70 AK, Zentromer AK, AK gegen Histone, Anticytoplasma AK: alle negativ.

- Nieren-, Leberwerte unauffällig
- Elektrolyte, Gerinnung und Elektrophorese normal

Dies führte zur Diagnose einer mikrozytären, hypochromen Eisenmangelanämie.

Diagnostik

- Röntgenthoraxaufnahme: Verschattungen beidseits, v.a. basal, keine Zuordnung zwischen alveolärem vs. interstitiellem Krankheitsprozess möglich.
- CT Thorax: Verdichtungen alveolär, interstitielle Zeichnungsvermehrung nicht nachweisbar. Siehe Abbildung 26 und Abbildung 27.

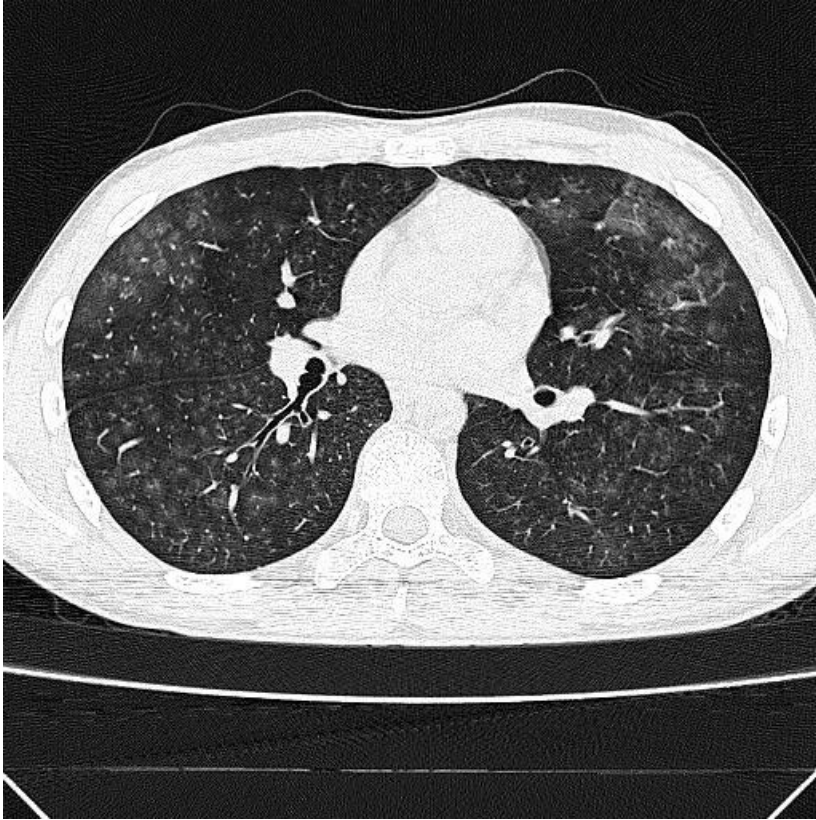


Abbildung 26 CT Lungenhämosiderose 1

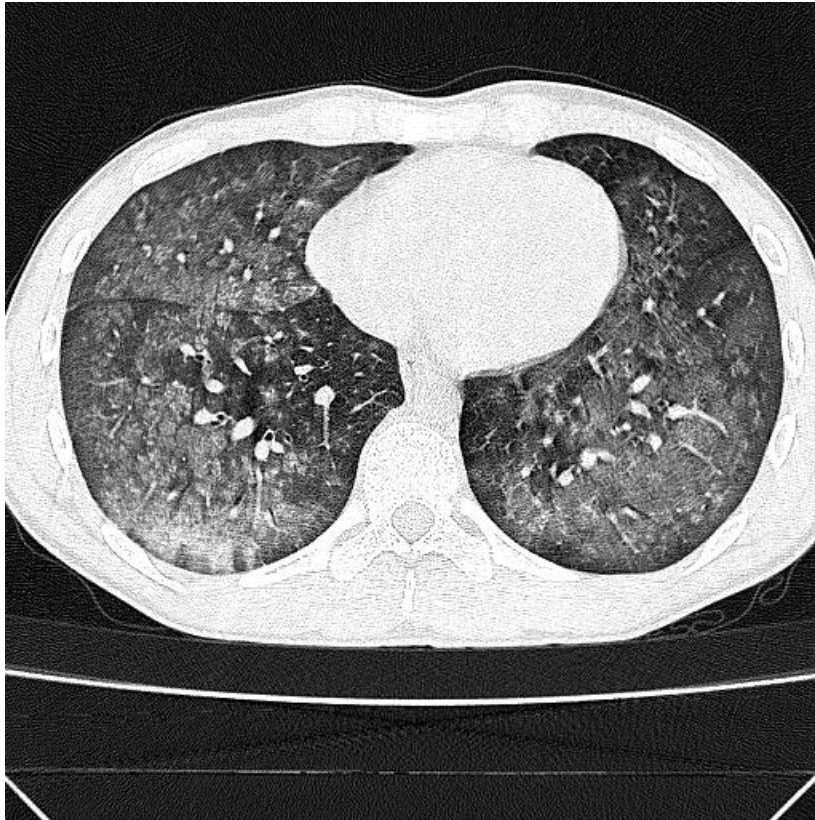


Abbildung 27 CT Lungenhämosiderose 2

EKG: Normalbefund.

Sonographie des Abdomens: normal

Herzecho: leichter Mitralklappenprolaps des vorderen Mitralsegels, Rest unauffällig.

Lungenfunktionsuntersuchung: FEV 111,0, FVC 107,3, TLC 110,0, MEF 25 99,1. Angegeben ist jeweils der Prozentsatz des jeweiligen Sollwertes. Beurteilung Normalbefund.

RAST auf Nahrungsmittel und Inhalationsallergene: negativ.

Fiberoptische Bronchoskopie: keine anatomischen Auffälligkeiten, Blutreste in der Trachea und auch diffus in allen Bronchien.

BAL des rechter Unterlappens, Segment 6 mit 4 mal 75 ml NaCl 0,9% durchgeführt. Rücklauf gleichmäßig blutig.

BAL Virologie: schwach positiver RSV Nachweis. Adenoviren, Influenza A und B, sowie Parainfluenza, CMV-PCR: negativ.

Bakteriologie: Rachenflora mit wenig *Hämophilus parainfluenzae*

Zytologie: deutlich neutrophile Inflammationsreaktion, mit akuter alveolärer Inflammation vereinbar. Jedoch auch Bakterieneinschlüsse in den Makrophagen und Granulozyten. Goldgelbe rundliche Einschlüsse im Sinne von phagozytierten Erythrozyten in den Makrophagen.

Diagnose: Frische alveoläre Hämorrhagie mit reaktiver neutrophiler und eosinophiler Inflammationsreaktion.

Tabelle 13 BAL-Zytologie LHS

	1. Fraktion	Pool	Normalwerte
Gesamtzellen	52,5 0 ⁴ /ml	50,0 10 ⁴ /ml	
Makrophagen	72%	63%	>84
Lymphozyten	1%	2%	<13
Neutrophile	24%	29%	<3
Eosinophile	3%	6%	<0,5
Eisenfärbung		88% positiv	

Therapie und Verlauf:

Weiteres Absinken des Hämoglobins auf 6,7 g/dl mit Belastungsdyspnoe.

Therapie mit Kortikosteroiden topisch und systemisch. Nach 1 Woche deutliche Verbesserung des klinischen Zustandes und Sistieren der Hämoptysen.

Follow up:

Im weiteren Verlauf weitere Verbesserung der klinischen Symptome und Anstieg des Hb. Auftreten einer Steroidakne. Problemloses Ausschleichen des Kortisons. Nach 2 Jahren kam es zu mehreren Rückfällen.

Zusammenfassung:

Es stellte sich ein 15 Jahre alter Junge mit rezidivierenden Hämoptysen und Eisenmangelanämie vor. In der Bildgebung fanden sich alveoläre Infiltrate. Diese Trias weist auf ein alveoläres Hämorrhagie-Syndrom hin. Dies konnte durch eine durchgeführte Bronchoskopie, in der makroskopische Blutreste zu sehen waren, und einer BAL, insbesondere durch eine Eisenfärbung, bestätigt werden. Es wurde anschließend eine Kortikosteroidtherapie durchgeführt. Dies führte zu einem vorübergehenden Sistieren der Hämoptysen. Nach Absetzen des Cortisons kam es jedoch wieder zu Bluthusten.

5.4.2 Allgemeines

Definition

Ein diffuses alveoläres Hämorrhagie-Syndrom ist durch die Trias Hämoptysen, alveoläre Infiltrate und eine Eisenmangelanämie gekennzeichnet. Eine Reihe von Erkrankungen kann hierzu führen. Bei wiederholten oder dauerhaften Blutungen kann es zur Entwicklung einer Lungenhämosiderose kommen.

Ist die Ursache der Blutung nicht bekannt spricht man von idiopathischer LHS.

Pathogenese

Die Pathogenese ist nicht bekannt. Ein Schaden der Alveolarkapillaren oder der alveolären Basalmembran wird diskutiert.

Ein Zusammenhang mit immunologischen Phänomenen wird berichtet (Blanco, Solis, Gomez et al., 1984) und 25% der Patienten entwickeln innerhalb von 10 Jahren eine Autoimmunkrankheit (Le Clainche, Le Bourgeois, Fauroux et al., 2000).

Zugrunde liegt histologisch eine pulmonale Kapillaritis. Es kommt zu einer neutrophilen Infiltration der Alveolarsepten. Die führt zu einer Nekrose und Austritt von Erythrozyten in den Alveolarraum (Schwarz & Brown, 2000; Travis, Colby, Lombard et al., 1990).

Als Heiner Syndrom (HEINER, SEARS, & KNIKER, 1962) bezeichnet man den ätiologisch nicht geklärten Zusammenhang zwischen der idiopathischen LHS

und IgG AK gegen Kuhmilch als Immunkomplexerkrankung oder Typ IV Reaktion (Chernik, 2004).

Es wurde auch eine Assoziation der idiopathischen LHS mit Zöliakie beschrieben (Milman & Pedersen, 1998a; Reading, Watson, Platt et al., 1987).

Auch Umweltfaktoren können als Risikofaktoren eine Rolle spielen (Montana, Etzel, Allan et al., 1997). Der toxische Pilz *Stachybotris atra* könnte eine Rolle in der Pathogenese spielen (Etzel, Montana, Sorenson et al., 1998). Dies wird durch ein Tiermodell gestützt (Yike, Miller, Sorenson et al., 2002), ist aber umstritten.

Insgesamt führt eine Reihe von Ursachen zum klinischen Bild der pulmonalen Hämorrhagie und LHS.

Als Folge kommt es zu einer Inaktivierung von Surfactant, Verlegung von Alveolen und Bronchien und Phagozytose durch Alveolarmakrophagen. Rezidivierende Blutungsereignisse führen zu einem Zerfall dieser und Freisetzung von Hämosiderin. Dieses wird an elastischen und kollagenen Faserstrukturen gebunden und führt zu einer interstitiellen Entzündung mit Zellinfiltration und Fibrosierung.

Klinik

Sie ist gekennzeichnet durch die Trias:

- rezidivierende Hämoptysen
- Eisenmangelanämie
- alveoläre Infiltrate

Bei akuten Einblutungen kann auch Fieber wie bei infektiöser Pneumonie auftreten. Das CrP ist hierbei in der Regel nur mäßig erhöht. Bei chronischem Verlauf stehen Erschöpfung und Leistungsverminderung durch die Anämie und die respiratorische Beeinträchtigung im Vordergrund. (Milman & Pedersen, 1998). Allerdings kann auch eine Anämie ohne pulmonale Symptome vorliegen (Yao, Hung, Jaing et al., 2002). Auch bei einigen Fällen von plötzlichen Kindstod wurden Eisenablagerungen in der Lunge gefunden (Dearborn, Smith, Dahms et al., 2002).

Diagnostik:

- Bildgebung (Röntgenthorax: Infiltrate v.a. in den Unterfeldern, retikuläre oder feinnoduläre Zeichnungsvermehrung; HR-CT Milchglasphänomen),
- Lungenfunktion bei frischer Blutung gemischte Ventilationsstörung, im Verlauf restriktiv
- BAL: Siderophagennachweis mittels Berliner-Blaufärbung (>50%) mit Neutrophilen und Erythrozyten. Innerhalb der ersten 48h kann dieser Befund noch fehlen, da noch keine Phagozytose stattgefunden hat (Yao, Hung, Wong et al., 2003). Es findet sich auch eine leichte Neutrophilie von 6-14% (Cohen, 1999).
- Lungenbiopsie ist umstritten
- Ätiologische Klärung!

Ausschluss: Pseudohämoptysen, bronchiale Blutungsursache, einmalige diffuse alveoläre Blutung, interstitielle Lungenerkrankung anderer Genese, rezidivierende Pneumonien (Rieger C. et al., 1999).

Therapie

Akut behandelt man immunsuppressiv mit Prednisolon 0,5 bis 0,75 mg/kg und Tag. Dies ist aber umstritten. Eine Langzeittherapie soll die Fibrosierung unterdrücken (Kiper, Gocmen, Ozcelik et al., 1999; Saeed, Woo, MacLaughlin et al., 1999).

Gegebenenfalls muss eine intensivmedizinische Behandlung erfolgen. Beatmung, evtl. Surfactantgabe, und bei Therapieresistenz Lungenlavage evtl. mit ECMO sind hier indiziert.

Bei idiopathischer LHS und Gliadin-AK Nachweis hat eine gliadinfreie Diät einen günstigen Einfluss. Deferoxamin sollte nicht gegeben werden, da nur eine pulmonale und keine systemische Eisenüberladung vorliegt (Rieger C. et al., 1999).

Prognose

Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt 86% (nach Kaplan-Meier). Eine immunsuppressive Therapie könnte die Prognose verbessern (Kiper, Gocmen, Ozcelik et al., 1999; Saeed, Woo, MacLaughlin et al., 1999). Aber auch die zugrunde liegende Erkrankung beeinflusst die Prognose (Le Clainche, Le Bourgeois, Fauroux et al., 2000).

5.4.3 Diskussion

Bei diesem Patienten kam nach es dem Absetzen des Kortisons zu mehreren Rückfällen. Da der Patient unter der Therapie rezidivfrei blieb, ist zu überlegen ob er von einer dauerhaften immunsuppressiven Therapie oder Kortison Stoßtherapien profitieren könnte. Es gibt Hinweise, dass die Dauertherapie mit oralen Kortikosteroiden zu einer Abnahme der Anfälle mit akuten alveolären Blutungen führt. Auch ein günstiger Einfluss auf die Fibrose ist beschrieben (Kiper, Gocmen, Ozcelik et al., 1999; Saeed, Woo, MacLaughlin et al., 1999). Eine Therapie mit Azathioprin in Kombination mit Kortison beeinflusst bei einigen Patienten den Verlauf günstig (Rossi, Balzano, Battistini et al., 1992). Bei diesem Patienten konnte mit der BAL zusammen mit der Klinik die Diagnose gestellt werden. Insgesamt ist die BAL Methode der Wahl um Hämosiderin-beladene Makrophagen nachzuweisen (Ahrens, Kitz, Weimer et al., 1999).

5.5 Alveolarproteinose

5.5.1 Fallbeschreibung

C. A. 20.04.98 zum Zeitpunkt der Erstdiagnose 2 Jahre alt

Anamnese und Aufnahmebefund

Mit 8 Monaten wurde die Patientin das erste Mal stationär wegen einer obstruktiven Bronchitis in der Lachnerschen-Kinderklinik in München behandelt. Eine Therapie mit Pulmicort, Berodual und Sauerstoff führte zu einer deutlichen Besserung. Die BKS war auf 21 mm/h erhöht. Es wurde keine Röntgen Thoraxaufnahme durchgeführt.

Im Alter von 2 Jahren fiel die Patientin mit Husten und zunehmender Tachydyspnoe und Zyanose zuhause auf, und wurde daraufhin in der Lachnerschen-Kinderklinik vorgestellt. Es wurden drei erfolglose Antibiotikatherapien durchgeführt. Ferner kam es zu einer Gewichtsabnahme von 3 kg in 4 Wochen.

3 Wochen davor trat einmalig dünnflüssiger Stuhl auf. Keine Gelenkschmerzen, keine Hämaturie. Impfungen altersentsprechend durchgeführt incl. BCG Impfung.

Labor

25.11.00 ANA 1:1920, feingranuläres Muster. ANA-Differenzierung: keine erhöhten Kern AG

Präzipitine für Taubenserum ++, Aureobasidium pullulans +. Alternaria tenuis +. CEA mehrmals erhöht, ACE leicht erhöht, LDH erhöht.

Bildgebung

- Eine Röntgen Thorax Aufnahme zeigte eine beidseitige interstitielle Verdichtung. Außerdem fand sich eine retikuläre Zeichnungsvermehrung.

- In der Computertomographie sah man ein retikuläres Muster mit mattglasartigen Trübungen beider Lungen. Es waren keine Lymphknoten oder Zysten zu sehen und es bestand kein Anhalt für eine Tuberkulose. Siehe Abbildung 28 und Abbildung 29.



Abbildung 28 CT Alveolarproteinose 1

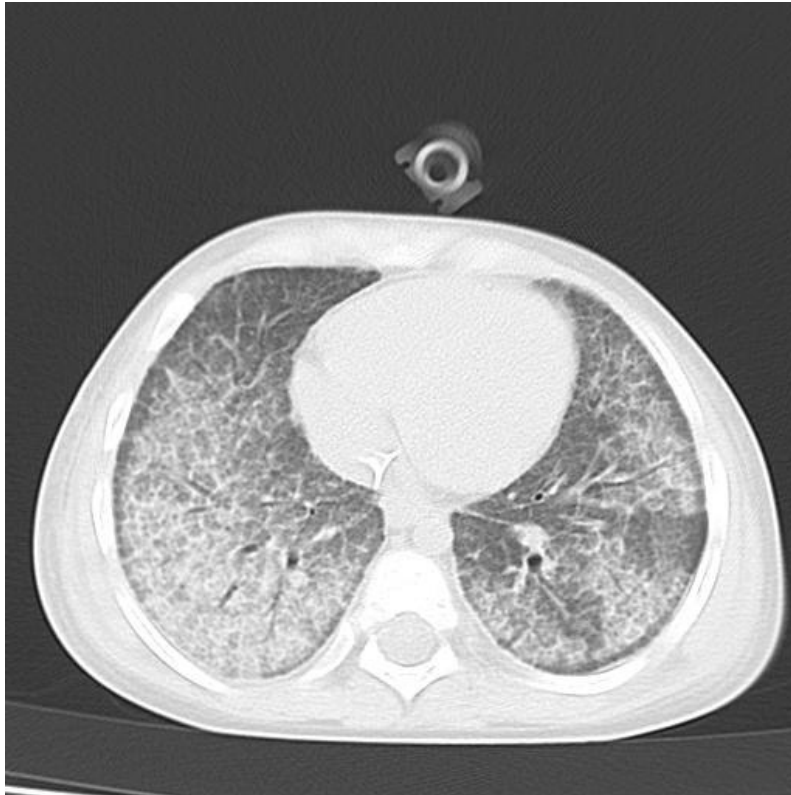


Abbildung 29 CT Alveolarproteinose 2

Bronchoskopie und BAL

- makroskopisch trüb-milchiges Sekret, charakteristisch für Alveolarproteinose
- neutrophile und lymphozytäre Entzündungsreaktion
- massenhaft Surfactant A, B und C nachweisbar
- massenhaft extrazelluläres eosinophiles Material
- Makrophagen mit deutlicher Speicherung von kleintropfigen Lipidniederschlägen.

Bewertung: charakteristisch für eine Alveolarproteinose mit Lymphozytose.

Eine durchgeführte transbronchiale Biopsie ergab intraalveolär eiweißreiche Flüssigkeit, PAS positiv, uncharakteristische chronische Bronchitis, kein Hinweis auf interstitielle Pneumonie, Malignität oder epitheloidzellige granulomatöse Entzündung. Somit ein mit einer Alveolarproteinose vereinbarer Befund.

Genetik

Negativ auf 121ins2 Mutation (häufigste Mutation der Surfactant Protein B-Defizienz als Auslöser einer kongenitalen Alveolarproteinose)

Eine lysinurische Proteinintoleranz wurde ausgeschlossen.

Diagnose: Pulmonale Alveolarproteinose (PAP)

Verlauf

Nach Durchführung von 5-6 therapeutischen BAL kam es zu einer deutlichen Besserung. Wobei es nach der 2. BAL zu einer deutliche Eosinophilie in Blut und in der BAL kam und eine transiente respiratorische Verschlechterung mit Steroiden behandelt wurde.

Außerdem wurde eine potentielle Tuberkuloseinfektion bei positivem GT 10 Test, bei BCG-Impfung, aber negativem Mykobakterien Nachweis, mit Isoniazid behandelt.

Im Verlauf wurden mehrere therapeutische BAL durchgeführt.

Im Rahmen eines stationären Aufenthaltes wegen respiratorischer Verschlechterung ließen sich Adenoviren-AG, und fraglich HHV-6, in der BALF nachweisen. Bei zunehmender respiratorischer Verschlechterung wurde eine Therapie mit Methylprednisolon 300 mg/m² KOF durchgeführt. Außerdem erhielt die Patientin Meronem. Daraufhin kam es zu einer deutlichen Besserung. Eine 2. Kortisonstoßtherapie (Methylprednisolon 300 mg/m² KOF) führte zu einer klinischen Verbesserung der Patientin. Allerdings kam es bei zwei weiteren Stoßtherapien mit je 300 mg/m² Methylprednisolon zu keiner klinischen Verbesserung mehr.

Aufgrund der möglichen Verursachung einer Alveolarproteinose durch Auto-Antikörper gegen GM-CSF, wurde eine Therapie mit GM-CSF (Leukomax) 0,07 mg s.c. begonnen.

Eine weitere Kortison Stoßtherapie (Methylprednisolon 300 mg/m²) wurde durchgeführt. Die GM-CSF-Dosis auf 0,6 mg weiter erhöht.

Wegen schlechten klinischen Ansprechens wurde die Therapie mit GM-CSF von subkutan auf eine inhalative Gabe umgestellt. Die Dosis betrug anfangs 0,4mg. Auch der weitere Verlauf ist durch rezidivierend sich verschlechternde Atemsituationen geprägt. Im Februar 2003 konnten keine GM-CSF Auto-Antikörper im Serum nachgewiesen werden.

Die Patientin profitierte aber weiterhin zumindest für einige Zeit von den therapeutischen Lavagen und Steroidgaben. Eine PEG wurde wegen mangelnder Gewichtszunahme notwendig. Die Patientin war immer O2 abhängig.

Zusammenfassung: Inzwischen 7 Jahre altes Mädchen mit PAP. Im Alter von 2 Jahren wurden bei Zyanose und Dyspnoe mehrere Antibiotikatherapien pulmonaler Infektionen erfolglos durchgeführt. Danach erfolgte eine weiterführende Abklärung. Hier zeigte sich in der BAL das typische Bild einer pulmonalen Alveolarproteinose mit makroskopisch trüb-milchiges Sekret und dem Nachweis von massenhaft Surfactantprotein A, B und C. Im Verlauf wurde eine Therapie mit GM-CSF durchgeführt, die keinen deutlichen Erfolg zeigte. Unter Methylprednisolon-Stoßtherapien und therapeutischen Lavagen kam es zu kurzfristigem Rückgang der Symptome.

5.5.2 Allgemeines

Definition Alveolarproteinose

Die Alveolarproteinose ist eine seltene Erkrankung, die durch Akkumulation von Surfactant oder Surfactantbestandteilen in den Alveolen charakterisiert ist. Es handelt sich um ein Syndrom mit vielen verschiedenen Ursachen (Rieger C. et al., 1999).

Epidemiologie

Alveolarproteinosen zählen mit einer geschätzten Häufigkeit von 1:2 Millionen zu den seltenen Lungenerkrankungen.

Ein Erkrankungsgipfel findet sich in der Neonatalperiode, ein anderer in der 3.-4. Lebensdekade. Ätiologisch sind beide zu trennen. Ein Teil der Fälle mit neonataler PAP kann molekular definiert werden. Es liegt ein Mangel an Surfactant-Protein B oder C vor (Nogee, de Mello, Dehner et al., 1993).

Klinisch bewährte Einteilung nach dem Lebensalter

- Neonatale (kongenitale) Formen
- Kindliche (Säuglinge und Kleinkinder) Formen
- Juvenile oder adulte Formen

Pathophysiologie

Es liegt eine Störung der Surfactant-Homöostase vor, die zu einer Akkumulation von Surfactant oder Surfactantbestandteilen in den Alveolen führt (alveoläres Füllungssyndrom). Pathogenetisch können eine Reihe von Ursachen zu dieser gemeinsamen Endstrecke führen (Griese, Tredano, & Bahuau, 2001; Kitamura, Uchida, Tanaka et al., 2000; Parto, Svedstrom, Majurin et al., 1993; Schoch, Schanz, Koller et al., 2002; Uchida, Nakata, Trapnell et al., 2004).

Primäre PAP

- SP-B Mangel durch Mutation im SP-B Gen (führt zu neonataler PAP)
- Genetische Defekte der gemeinsamen Kette des GMCSF/IL3/IL5-Rezeptors
- Genetische Defekte im Surfactantprotein C
- Unbekannte Ursache (idiopathisch)

Sekundäre PAP

- Assoziiert mit Immundefizienz (z.B. HIV, sekundären Störungen der Immunabwehr durch Zytostatika, SCID)
- Assoziiert mit hämatologischen Erkrankungen
- Bei lysinurischer Proteinintoleranz
- Exogener Lipoidpneumonie
- Toxisch
- Assoziiert mit Infektionen (z.B. Aspergillus, atypische Tuberkelbakterien, Nocardien, Pneumocystis jiroveci, Histoplasma, Cryptokokkus, CMV)

PAP der Säugling und Kleinkinder

Im Alter von wenigen Monaten oder Jahren stehen Gedeihstörungen und Hepatosplenomegalie im Vordergrund. Es kann im Rahmen von sekundären Infekten zu Tachypnoe, Tachykardie, Zyanose und erhöhten Temperaturen kommen. Auch eine Kombination mit gastrointestinalen Symptomen ist häufig. Die infantile Form der PAP ist häufig mit interstitiellen Lungenerkrankungen assoziiert (lymphozytäre Infiltrate).

Klinik

unproduktiver Husten, Dyspnoe, Gewichtsverlust, Müdigkeit, selten Brustschmerzen und Hämoptysen. Auskultatorisch diffus feinblasige Rasselgeräusche, später Zyanose und Trommelschlägelfinger, sekundär pulmonale Hypertension.

- Röntgenthorax: diffuse, teils auch nodulär-alveoläre Infiltrate, symmetrisch, schmetterlingsförmig, keine Lymphknoten-Vergrößerungen, interstitielle Zeichnungsvermehrung oder Pleurabeteiligung.
- HR-CT: typischer Befund alveoläre Flüssigkeitsansammlung, milchglasartige Trübung, interlobäre und interlobuläre Septen verdickt mit polygonalem Muster. Insgesamt ist die HR-CT Untersuchung genauer, aber in der Verlaufsdiagnostik ist die Röntgenthoraxaufnahme auch ausreichend (Lee, Levin, Webb et al., 1997).
- Lungenfunktion: Restriktion
- BAL: kann diagnostisch entscheidend sein, wenn die Flüssigkeit makroskopisch milchig trüb ist. Makrophagen weisen vermehrt Fetteinschlüsse auf. Extrazellulär ist PAS-positives Material nachweisbar (Griese, Tredano, & Bahuau, 2001).
- Biopsie und Elektronenmikroskopie: typisch sind „lamellar bodies“, spiralförmig angeordnete Phospholipide (Burkhalter, Silverman, Hopkins, III et al., 1996)
- Störung der Gasaustausches: funktionelle rechts-links Shunts
- Bei Erwachsenen kann der Nachweis von GM-CSF Antikörpern diagnostisch entscheidend sein (Bonfield, Russell, Burgess et al., 2002; Kitamura, Uchida, Tanaka et al., 2000). Bei Kindern können in Einzelfällen auch GM-CSF Autoantikörper nachweisbar sein. Dies könnte auf ein Überlappungsphänomen mit der Pathophysiologie der PAP bei Erwachsenen zurückzuführen sein. Die meisten Fälle der neonatalen

oder pädiatrischen Fälle haben keine erhöhten Titer (Latzin, Tredano, Wust et al., 2005).

Therapie

Therapie BAL mit großer Menge an Spülflüssigkeit. Hierbei wird entweder eine Lungenhälfte lavagiert, während die andere beatmet wird, oder eine beidseitige Ganzlungenlavage unter extrakorporaler Membranoxygenierung durchgeführt. Die Indikation ist nur bei Hypoxie, Atemnot und hochgradiger Einschränkung der körperlichen Belastung zu stellen. Kortikosteroide sind bei interstitieller lymphozytärer Infiltration indiziert (Griese, Tredano, & Bahuau, 2001). Eine Behandlung mit Ambroxol ist nicht immer Erfolg versprechend (Mahut, Delacourt, Scheinmann et al., 1996). Das Sistieren der Alveolarproteinose durch Therapie einer echten Tuberkulose oder Infektion mit atypischen Mykobakterien ist beschrieben (Garcia, Alvarez-Sala, Caballero et al., 1995). Letztendlich ist auch eine Lungentransplantation zu erwägen.

Bei Erwachsenen wird GM-CSF mit gutem Erfolg eingesetzt (Seymour, Presneill, Schoch et al., 2001). Obwohl klinisch eine Besserung eintritt und sich die Morphologie der Makrophagen verbessert scheint die lymphozytäre Entzündungsreaktion hiervon nicht betroffen sein (Schoch, Schanz, Koller et al., 2002).

Prognose

Obwohl genaue Zahlen fehlen, scheint die Prognose schlechter zu sein als bei juvenilen oder adulten Formen (Griese, Tredano, & Bahuau, 2001).

5.5.3 Diskussion

Der bei unserer Patientin nachgewiesene positive GT10 Test ist am ehesten auf die BCG-Impfung zurückzuführen. Dies wird auch durch dadurch gestützt, dass es auch unter einer entsprechenden Therapie, zu keiner relevanten Besserung der Symptome kam.

Der Therapieansatz mit GM-CSF ist trotz des negativen Nachweises von GM-CSF-Antikörpern aufgrund der kritischen Situation durchgeführt worden. Trotz

einer hohen Dosierung kam zu keiner deutlichen Besserung. Auch konnte keine Zunahme der Intervalle zwischen den therapeutischen Lavagen erreicht werden.

Die Patientin profitierte teilweise von den systemischen Kortikosteroidgaben. Dies ist durch Unterdrückung der lymphozytären Entzündungsreaktion zu erklären.

Inwieweit die erhöhten ANA Werte als mögliche immunologische Marker einer autoimmunologischen Reaktion zur Pathogenese beitragen bleibt spekulativ.

Der trüb-milchige Rücklauf in der BAL ist pathognomonisch für eine PAP (Griese, Tredano, & Bahuau, 2001) und die therapeutische BAL waren neben einer Therapie mit Steroiden die wichtigste Säule in der Therapie.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden alle von 1997 bis 2002 durchgeführten bronchoalveolären Lavagen (BAL) im Dr. von Haunerschen Kinderspital ausgewertet. Es wurde ein Überblick über die Patienten gewonnen, die eine BAL bekommen hatten und Unterschiede in der Zytologie bei verschiedenen Krankheitsgruppen herausgearbeitet.

Hierbei zeigte sich, dass anhand der Anzahl der Makrophagen keine Unterscheidung zwischen den Unterkategorien möglich ist. Unterschiede im relativen Anteils der eosinophilen, neutrophilen Granulozyten und der Lymphozyten fanden sich zwischen verschiedenen Unterkategorien. Die Neutrophilen und Eosinophilen weisen eine positive Korrelation zueinander auf. Unabhängig hiervon sind die Lymphozyten.

Die neutrophilen Granulozyten sind sowohl absolut als auch relativ bei einem Teil der Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich erhöht. Die Unterkategorie Pneumonie weist die höchsten Werte an Granulozyten auf. Obwohl dieser Befund primär plausibel ist, gibt es keine Vergleichswerte in der Literatur, da die Zellprofile von Kindern mit Pneumonie bisher noch nicht beschrieben wurden.

Die Prozentzahl der Lymphozyten ist in der Unterkategorie chronische Bronchitis gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Aufgrund des marginalen Unterschieds erscheint dies aber klinisch wenig relevant.

In den Unterkategorien Asthma und chronische Bronchitis sind in der 1. Fraktion tendenziell höhere Werte für Neutrophile als im Pool der Lavage vorhanden. Inwieweit Eosinophile bei Asthmatikern erhöht sind, ist nicht unumstritten. In dieser Untersuchung sind die Eosinophilen in den Unterkategorien Asthma und chronische Bronchitis nur gering, aber statistisch signifikant erhöht. Die Unterkategorien Asthma und chronische Bronchitis unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Zellprofile in der BAL nicht signifikant voneinander.

In dieser Gruppe ist ein Anstieg der Eosinophilen mit dem Alter auffällig.

Die Weiterverarbeitung der BALF kann einen erheblichen Einfluss auf die Ergebnisse der Zytologie haben. Daher sollte die BAL und auch die Aufarbeitung und Auswertung standardisiert nach den Richtlinien der ERS Task force durchgeführt werden, um vergleichbare Werte zu erhalten.

Obwohl mit der BAL selektiv Erreger aus der Lunge isoliert werden können, ist in der Pädiatrie der Stellenwert bei Infiltraten nicht klar. Eine frühzeitigere Indikationsstellung könnte mehr Informationen liefern, eine quantitative mikrobiologische Analyse ist essentiell.

Bei interstitiellen Lungenerkrankungen stellt die BAL ein wichtiges diagnostisches Werkzeug dar. Die Bedeutung ist im Einzelfall unterschiedlich. Dies wurde an einigen ausgewählten Patienten mit selteneren pulmonologischen Erkrankungen exemplarisch gezeigt.

7 Literaturverzeichnis

ABADCO,D.L. & STEINER,P. (1992) Gastric lavage is better than bronchoalveolar lavage for isolation of Mycobacterium tuberculosis in childhood pulmonary tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **11**, 735-738.

AHRENS,P., KITZ,R., WEIMER,B. & HOFMANN,D. (1999) [Reference values of hemosiderin-laden alveolar macrophages in bronchoalveolar lavage in children]. *Pneumologie* **53**, 262-265.

AL MALKI,T.A. (2000) Lung resections in bronchiectasis due to lipoid pneumonia: a custom-design approach. *East Afr. Med. J* **77**, 203-205.

ALLEN,J.N. & DAVIS,W.B. (1994) Eosinophilic lung diseases. *Am. J Respir. Crit Care Med.* **150**, 1423-1438.

AMANO,S., YOSHIDA,Y., SHIMIZU,H., TAKEDA,T., URABE,N., MIZOO,A., KIMURA,H. & KURIYAMA,T. (1997) [An adult case of Williams-Campbell syndrome associated with pulmonary hypertension and a severe decrease in ventilatory response]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* **35**, 1265-1270.

ARMAH,G.E., ANNOBIL,S.H., MORAD,N.A. & ADZAKU,F. (2000) Ultrastructural changes in animal fat associated lipoid pneumonia: report of two cases. *East Afr. Med. J* **77**, 340-342.

AUBRY,M.C. & FRASER,R. (1998) The role of bronchial biopsy and washing in the diagnosis of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Mod. Pathol.* **11**, 607-611.

- AZEVEDO,I., DE BLIC,J., VARGAFTIG,B.B., BACHELET,M. & SCHEINMANN,P. (2001) Increased eosinophil cationic protein levels in bronchoalveolar lavage from wheezy infants. *Pediatr. Allergy Immunol.* **12**, 65-72.
- BANCAL,C., SADOUD,D., VALEYRE,D., ROUCOU,Y., CLERICI,C., GEORGES,R. & BATTESTI,J.P. (1989) [Chronic idiopathic eosinophilic pneumopathy. Carrington's disease]. *Presse Med.* **18**, 1695-1698.
- BANDLA,H.P., DAVIS,S.H. & HOPKINS,N.E. (1999) Lipoid pneumonia: a silent complication of mineral oil aspiration. *Pediatrics* **103**, E19.
- BARBATO,A., MAGAROTTO,M., CRIVELLARO,M., NOVELLO,A., Jr., CRACCO,A., DE BLIC,J., SCHEINMANN,P., WARNER,J.O. & ZACH,M. (1997) Use of the paediatric bronchoscope, flexible and rigid, in 51 European centres. *Eur Respir J* **10**, 1761-1766.
- BARBATO,A., PANIZZOLO,C., GHENO,M., SAINATI,L., FAVERO,E., FAGGIAN,D., GIUSTI,F., PESSCOLDERUNG,L. & LA ROSA,M. (2001) Bronchoalveolar lavage in asthmatic children: evidence of neutrophil activation in mild-to-moderate persistent asthma
Pediatr. Allergy Immunol. **12**, 73-77.
- BARNES,N., GRAY,B.J., HEATON,R. & COSTELLO,J.F. (1983) Pulmonary eosinophilia in identical twins. *Thorax* **38**, 318-319.
- BEASLEY,R., BURGESS,C., CRANE,J., PEARCE,N. & ROCHE,W. (1993) Pathology of asthma and its clinical implications. *J Allergy Clin. Immunol.* **92**, 148-154.

BLANCO,A., SOLIS,P., GOMEZ,S., LINARES,P. & SANCHEZ,V.E. (1984) C1q-binding immune complexes and other immunological studies in children with pulmonary hemosiderosis. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* **12**, 37-44.

BONFIELD,T.L., RUSSELL,D., BURGESS,S., MALUR,A., KAVURU,M.S. & THOMASSEN,M.J. (2002) Autoantibodies against granulocyte macrophage colony-stimulating factor are diagnostic for pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J Respir. Cell Mol. Biol.* **27**, 481-486.

BOOTH,H., RICHMOND,I., WARD,C., GARDINER,P.V., HARKAWAT,R. & WALTERS,E.H. (1995) Effect of high dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation in asthma. *Am. J Respir Crit Care Med.* **152**, 45-52.

BRIGHTLING,C.E., SYMON,F.A., BIRRING,S.S., BRADDING,P., WARDLAW,A.J. & PAVORD,I.D. (2003) Comparison of airway immunopathology of eosinophilic bronchitis and asthma
Thorax **58**, 528-532.

BURKHALTER,A., SILVERMAN,J.F., HOPKINS,M.B., III & GEISINGER,K.R. (1996) Bronchoalveolar lavage cytology in pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J Clin. Pathol.* **106**, 504-510.

BUSH,A. & POHUNEK,P. (2000) Brush biopsy and mucosal biopsy. *Am. J Respir Crit Care Med.* **162**, S18-S22.

CHEDEVERGNE,F., LE BOURGEOIS,M., DE BLIC,J. & SCHEINMANN,P. (2000) The role of inflammation in childhood asthma
Arch. Dis. Child **82 Suppl 2**, II6-II9.

CHERNIK,B. Kendig's disorders of the respiratory tract in children 6th Edition. 2004.

COHEN,S. (1999) Idiopathic pulmonary hemosiderosis. *Am. J Med. Sci.* **317**, 67-74.

COKUGRAS,H., AKCAKAYA,N., SECKIN, CAMCIOGLU,Y., SARIMURAT,N. & AKSOY,F. (2001) Ultrastructural examination of bronchial biopsy specimens from children with moderate asthma. *Thorax* **56**, 25-29.

CORWIN,R.W. & IRWIN,R.S. (1985) The lipid-laden alveolar macrophage as a marker of aspiration in parenchymal lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* **132**, 576-581.

CUTZ,E., LEVISON,H. & COOPER,D.M. (1978) Ultrastructure of airways in children with asthma. *Histopathology* **2**, 407-421.

DE BLIC,J., MIDULLA,F., BARBATO,A., CLEMENT,A., DAB,I., EBER,E., GREEN,C., GRIGG,J., KOTTECHA,S., KURLAND,G., POHUNEK,P., RATJEN,F. & ROSSI,G. (2000) Bronchoalveolar lavage in children. ERS Task Force on bronchoalveolar lavage in children. European Respiratory Society. *Eur Respir J* **15**, 217-231.

DE BRAUWER,E.I., JACOBS,J.A., NIEMAN,F., BRUGGEMAN,C.A., WAGENAAR,S.S. & DRENT,M. (2000) Cytocentrifugation conditions affecting the differential cell count in bronchoalveolar lavage fluid. *Anal. Quant. Cytol. Histol.* **22**, 416-422.

DEARBORN,D.G., SMITH,P.G., DAHMS,B.B., ALLAN,T.M., SORENSON,W.G., MONTANA,E. & ETZEL,R.A. (2002) Clinical profile of 30 infants with acute pulmonary hemorrhage in Cleveland. *Pediatrics* **110**, 627-637.

DEJAEGER,P. & DEMEDTS,M. (1984) Bronchoalveolar lavage in eosinophilic pneumonia before and during corticosteroid therapy. *Am. Rev. Respir Dis.* **129**, 631-632.

DEJAEGER,P., DERVEAUX,L., DUBOIS,P. & DEMEDTS,M. (1983) Eosinophilic pneumonia without radiographic pulmonary infiltrates. *Chest* **84**, 637-638.

DESMARQUEST,P., TAMALET,A., FAUROUX,B., BOULE,M., BOCCON-GIBOD,L., TOURNIER,G. & CLEMENT,A. (1998) Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr. Pulmonol.* **26**, 332-338.

ETZEL,R.A., MONTANA,E., SORENSON,W.G., KULLMAN,G.J., ALLAN,T.M., DEARBORN,D.G., OLSON,D.R., JARVIS,B.B. & MILLER,J.D. (1998) Acute pulmonary hemorrhage in infants associated with exposure to *Stachybotrys atra* and other fungi. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* **152**, 757-762.

FAN,L.L. & LANGSTON,C. (2002) Pediatric interstitial lung disease: children are not small adults. *Am. J Respir. Crit Care Med.* **165**, 1466-1467.

FAN,L.L., MULLEN,A.L., BRUGMAN,S.M., INSCORE,S.C., PARKS,D.P. & WHITE,C.W. (1992) Clinical spectrum of chronic interstitial lung disease in children. *J Pediatr.* **121**, 867-872.

FAUROUX,B., EPAUD,R. & CLEMENT,A. (2004) Clinical presentation of interstitial lung disease in children. *Paediatr. Respir. Rev.* **5**, 98-100.

FERNANDEZ,E., BLANQUER,R., DOMINGUEZ,A., HERREJON,A., FRANCO,J., PALOP,J. & PLAZA,P. (1994) [Chronic eosinophilic pneumonia. An analysis of 4 cases]. *Arch. Bronconeumol.* **30**, 414-417.

FISHER,M., ROGGLI,V., MERTEN,D., MULVIHILL,D. & SPOCK,A. (1992) Coexisting endogenous lipoid pneumonia, cholesterol granulomas, and pulmonary alveolar proteinosis in a pediatric population: a clinical, radiographic, and pathologic correlation. *Pediatr. Pathol.* **12**, 365-383.

FITCH,P.S., BROWN,V., SCHOCK,B.C., TAYLOR,R., ENNIS,M. & SHIELDS,M.D. (2000) Chronic cough in children: bronchoalveolar lavage findings. *Eur. Respir. J* **16**, 1109-1114.

FOX,B. & SEED,W.A. (1980) Chronic eosinophilic pneumonia. *Thorax* **35**, 570-580.

FRANGOVA,V., SACCO,O., SILVESTRI,M., ODDERA,S., BALBO,A., CRIMI,E. & ROSSI,G.A. (1996) BAL neutrophilia in asthmatic patients. A by-product of eosinophil recruitment? *Chest* **110**, 1236-1242.

FUJISHITA,M., KATAOKA,R., KOBAYASHI,M. & MIYOSHI,I. (1990) [Williams-Campbell syndrome complicated by multiple meniscus signs in an adult case; is it a characteristic finding?]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* **28**, 1018-1023.

GABBAY,E., TARALA,R., WILL,R., CARROLL,G., ADLER,B., CAMERON,D. & LAKE,F.R. (1997) Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis *Am. J Respir. Crit Care Med.* **156**, 528-535.

GARCIA,R.F., ALVAREZ-SALA,R., CABALLERO,P., PRADOS,C., PINO,J.M. & VILLAMOR,J. (1995) Six cases of pulmonary alveolar proteinosis: presentation of unusual associations. *Monaldi Arch. Chest Dis.* **50**, 12-15.

GASTON,B. (2002) Rethinking doctrine: bronchitis, eosinophils, and bronchoscopy in pediatric asthma. *J Allergy Clin. Immunol.* **110**, 24-25.

GREENBERGER,P.A., SMITH,L.J., HSU,C.C., ROBERTS,M. & LIOTTA,J.L. (1988) Analysis of bronchoalveolar lavage in allergic bronchopulmonary aspergillosis: divergent responses of antigen-specific antibodies and total IgE. *J Allergy Clin. Immunol.* **82**, 164-170.

GRIESE,M., FELBER,J., REITER,K., STRONG,P., REID,K., BELOHRADSKY,B.H., JAGER,G. & NICOLAI,T. (2004) Airway inflammation in children with tracheostomy. *Pediatr. Pulmonol.* **37**, 356-361.

GRIESE,M., TREDANO,M. & BAHUAU,M. (2001) Pulmonale Alveolarproteinosen. *Monatsschrift Kinderheilkunde* **149**, 1245-1261.

GRIGG,J. & RIEDLER,J. (2000) Developmental airway cell biology. The "normal" young child
Am. J Respir. Crit Care Med. **162**, S52-S55.

GRIGG,J., RIEDLER,J., ROBERTSON,C.F., BOYLE,W. & UREN,S. (1999) Alveolar macrophage immaturity in infants and young children. *Eur Respir J* **14**, 1198-1205.

HEANEY,L.G., STEVENSON,E.C., TURNER,G., CADDEN,I.S., TAYLOR,R., SHIELDS,M.D. & ENNIS,M. (1996) Investigating paediatric airways by non-bronchoscopic lavage: normal cellular data. *Clin. Exp. Allergy* **26**, 799-806.

HEINER,D.C., SEARS,J.W. & KNIKER,W.T. (1962) Multiple precipitins to cow's milk in chronic respiratory disease. A syndrome including poor growth, gastrointestinal symptoms, evidence of allergy, iron deficiency anemia, and pulmonary hemosiderosis. *Am. J Dis. Child* **103**, 634-654.

HUGOSSON,C.O., RIFF,E.J., MOORE,C.C., AKHTAR,M. & TUFENKEJI,H.T. (1991) Lipoid pneumonia in infants: a radiological-pathological study. *Pediatr. Radiol.* **21**, 193-197.

INABA,H., RABAH,R., MEERT,K.L. & BHAMBHANI,K. (2004) Herpes simplex virus pneumonia in a patient with ependymoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* **26**, 108-111.

JEDERLINIC,P.J., SICILIAN,L. & GAENSLER,E.A. (1988) Chronic eosinophilic pneumonia. A report of 19 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)* **67**, 154-162.

JONES,V.F., EID,N.S., FRANCO,S.M., BADGETT,J.T. & BUCHINO,J.J. (1993) Familial congenital bronchiectasis: Williams-Campbell syndrome. *Pediatr. Pulmonol.* **16**, 263-267.

JUST,J., FOURNIER,L., MOMAS,I., ZAMBETTI,C., SAHRAOUI,F. & GRIMFELD,A. (2002) Clinical significance of bronchoalveolar eosinophils in childhood asthma. *J Allergy Clin. Immunol.* **110**, 42-44.

KANEKO,K., KUDO,S., TASHIRO,M., KISHIKAWA,T., NAKANISHI,Y. & YAMADA,H. (1991) Case report: computed tomography findings in Williams-Campbell syndrome. *J Thorac. Imaging* **6**, 11-13.

KAWAMURA,T., MOCHIZUKI,Y., NAKAHARA,Y., NAKAHARA,Y., KAWANAMI,R., HIRATA,K. & AMITANI,R. (1992) [Two probable cases of adult Williams-Campbell syndrome--advocation of Williams-Campbell-type bronchiectasis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* **30**, 1719-1723.

KIMOTO,T., KAWAMURA,T., NAKAHARA,Y. & MOCHIZUKI,Y. (1999) [Severe adult-type Williams-Campbell syndrome (Williams-Campbell-type bronchiectasis)]. *Nihon Kokyuki. Gakkai Zasshi* **37**, 429-432.

KIPER,N., GOCMEN,A., OZCELIK,U., DILBER,E. & ANADOL,D. (1999) Long-term clinical course of patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis (1979-1994): prolonged survival with low-dose corticosteroid therapy. *Pediatr. Pulmonol.* **27**, 180-184.

KITAMURA,T., UCHIDA,K., TANAKA,N., TSUCHIYA,T., WATANABE,J., YAMADA,Y., HANAOKA,K., SEYMOUR,J.F., SCHOCH,O.D., DOYLE,I., INOUE,Y., SAKATANI,M., KUDOH,S., AZUMA,A., NUKIWA,T., TOMITA,T., KATAGIRI,M., FUJITA,A., KURASHIMA,A., KANEGASAKI,S. & NAKATA,K. (2000) Serological diagnosis of idiopathic pulmonary alveolar proteinosis. *Am. J Respir. Crit Care Med.* **162**, 658-662.

KNAUER-FISCHER,S. & RATJEN,F. (1999) Lipid-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluid as a marker for pulmonary aspiration. *Pediatr. Pulmonol.* **27**, 419-422.

LAMBLIN,C., GOSSET,P., TILLIE-LEBLOND,I., SAULNIER,F., MARQUETTE,C.H., WALLAERT,B. & TONNEL,A.B. (1998) Bronchial neutrophilia in patients with noninfectious status asthmaticus. *Am. J Respir Crit Care Med.* **157**, 394-402.

LATZIN,P., TREDANO,M., WUST,Y., DE BLIC,J., NICOLAI,T., BEWIG,B., STANZEL,F., KOHLER,D., BAHUAU,M. & GRIESE,M. (2005) Anti-GM-CSF antibodies in paediatric pulmonary alveolar proteinosis. *Thorax* **60**, 39-44.

LAVIOLETTE,M. (1985) Lymphocyte fluctuation in bronchoalveolar lavage fluid in normal volunteers. *Thorax* **40**, 651-656.

LE BOURGEOIS,M., GONCALVES,M., LE CLAINCHE,L., BENOIST,M.R., FOURNET,J.C., SCHEINMANN,P. & DE BLIC,J. (2002) Bronchoalveolar cells in children < 3 years old with severe recurrent wheezing. *Chest* **122**, 791-797.

LE CLAINCHE,L., LE BOURGEOIS,M., FAUROUX,B., FORENZA,N., DOMMERGUES,J.P., DESBOIS,J.C., BELLON,G., DERELLE,J., DUTAU,G., MARGUET,C., PIN,I., TILLIE-LEBLOND,I., SCHEINMANN,P. & DE BLIC,J. (2000) Long-term outcome of idiopathic pulmonary hemosiderosis in children. *Medicine (Baltimore)* **79**, 318-326.

LEE,K.N., LEVIN,D.L., WEBB,W.R., CHEN,D., STORTO,M.L. & GOLDEN,J.A. (1997) Pulmonary alveolar proteinosis: high-resolution CT, chest radiographic, and functional correlations. *Chest* **111**, 989-995.

LEIBER,B. & HOVELS,O. (1973) [The new syndrome: Williams-Campbell syndrome]. *Monatsschr. Kinderheilkd.* **121**, 567-568.

MAHUT,B., DELACOURT,C., SCHEINMANN,P., DE BLIC,J., MANI,T.M., FOURNET,J.C. & BELLON,G. (1996) Pulmonary alveolar proteinosis: experience with eight pediatric cases and a review. *Pediatrics* **97**, 117-122.

MARGUET,C., JOUEN-BOEDES,F., DEAN,T.P. & WARNER,J.O. (1999) Bronchoalveolar cell profiles in children with asthma, infantile wheeze, chronic cough,

MCDONALD,J.W., ROGGLI,V.L. & BRADFORD,W.D. (1994) Coexisting endogenous and exogenous lipid pneumonia and pulmonary alveolar

proteinosis in a patient with neurodevelopmental disease. *Pediatr. Pathol.* **14**, 505-511.

MCGARVEY,L.P., FORSYTHE,P., HEANEY,L.G., MACMAHON,J. & ENNIS,M. (1999) Bronchoalveolar lavage findings in patients with chronic nonproductive cough. *Eur. Respir. J* **13**, 59-65.

MCKENZIE,S. (1994) Cough--but is it asthma? *Arch. Dis. Child* **70**, 1-2.

MIDULLA,F., DE BLIC,J., BARBATO,A., BUSH,A., EBER,E., KOTTECHA,S., HAXBY,E., MORETTI,C., POHUNEK,P. & RATJEN,F. (2003) Flexible endoscopy of paediatric airways
Eur. Respir. J **22**, 698-708.

MIDULLA,F., VILLANI,A., MEROLLA,R., BJERMER,L., SANDSTROM,T. & RONCHETTI,R. (1995) Bronchoalveolar lavage studies in children without parenchymal lung disease: cellular constituents and protein levels. *Pediatr. Pulmonol.* **20**, 112-118.

MILMAN,N., JACOBSEN,G.K., FAURSCHOU,P., GRAUDAL,N. & JORGENSEN,A. (1993) The effect of filtration on the cellular components in bronchoalveolar lavage fluid. *Cytopathology* **4**, 85-89.

MILMAN,N. & PEDERSEN,F.M. (1998) Idiopathic pulmonary haemosiderosis. Epidemiology, pathogenic aspects and diagnosis. *Respir Med.* **92**, 902-907.

MONTANA,E., ETZEL,R.A., ALLAN,T., HORGAN,T.E. & DEARBORN,D.G. (1997) Environmental risk factors associated with pediatric idiopathic pulmonary hemorrhage and hemosiderosis in a Cleveland community
Pediatrics **99**, E5.

MOSKALUK,C.A., POGREBNIAK,H.W., PASS,H.I., GALLIN,J.I. & TRAVIS,W.D. (1994) Surgical pathology of the lung in chronic granulomatous disease. *Am. J. Clin. Pathol.* **102**, 684-691.

NAJAFI,N., DEMANET,C., DAB,I., DE WAELE,M. & MALFROOT,A. (2003) Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in asthmatic children. *Pediatr. Pulmonol.* **35**, 302-308.

NICOLAI,T. (2001) Pediatric bronchoscopy. *Pediatr. Pulmonol.* **31**, 150-164.

NOGEE,L.M., DE MELLO,D.E., DEHNER,L.P. & COLTEN,H.R. (1993) Brief report: deficiency of pulmonary surfactant protein B in congenital alveolar proteinosis. *N. Engl. J Med.* **328**, 406-410.

ODA,Y., OKADA,Y., KATSUDA,S. & NAKANISHI,I. (1994) Immunohistochemical study on the infection of herpes simplex virus, human cytomegalovirus, and Epstein-Barr virus in secondary diffuse interstitial pneumonia. *Hum. Pathol.* **25**, 1057-1062.

ONITSUKA,H., ONITSUKA,S., YOKOMIZO,Y. & MATSUURA,K. (1983) Computed tomography of chronic eosinophilic pneumonia. *J Comput. Assist. Tomogr.* **7**, 1092-1094.

PALMER,S.M., Jr., LAYISH,D.T., KUSSIN,P.S., OURY,T., DAVIS,R.D. & TAPSON,V.F. (1998) Lung transplantation for Williams-Campbell syndrome. *Chest* **113**, 534-537.

PARK,J.R., FOGARTY,S. & BROGAN,T.V. (2002) Clinical utility of bronchoalveolar lavage in pediatric cancer patients
Med. Pediatr. Oncol. **39**, 175-180.

PARTO,K., SVEDSTROM,E., MAJURIN,M.L., HARKONEN,R. & SIMELL,O.
(1993) Pulmonary manifestations in lysinuric protein intolerance. *Chest* **104**,
1176-1182.

PAUL,K., KLETTKE,U., MOLDENHAUER,J., MULLER,K.M., KLEINAU,I.,
MAGDORF,K. & WAHN,U. (1999) Increasing dose of methylprednisolone pulse
therapy treats desquamative interstitial pneumonia in a child. *Eur Respir J* **14**,
1429-1432.

PICARD,E., SCHWARTZ,S., GOLDBERG,S., GLICK,T., VILLA,Y. & KEREM,E.
(2000) A prospective study of fever and bacteremia after flexible fiberoptic
bronchoscopy in children. *Chest* **117**, 573-577.

POHUNEK,P., POKORNA,H. & STRIZ,I. (1996) Comparison of cell profiles in
separately evaluated fractions of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in children.
Thorax **51**, 615-618.

RADFORD,P.J., STILLWELL,P.C., BLUE,B. & HERTEL,G. (1995) Aspiration
complicating bronchopulmonary dysplasia. *Chest* **107**, 185-188.

RAO,M., STEINER,P., ROSE,J.S., KASSNER,E.G., KOTTMEIER,P. &
STEINER,M. (1975) Chronic eosinophilic pneumonia in a one-year-old child.
Chest **68**, 118-120.

RATJEN,F., BREDENDIEK,M., BRENDDEL,M., MELTZER,J. & COSTABEL,U.
(1994) Differential cytology of bronchoalveolar lavage fluid in normal children.
Eur. Respir. J **7**, 1865-1870.

RATJEN,F. & BRUCH,J. (1996) Adjustment of bronchoalveolar lavage volume
to body weight in children
Pediatr. Pulmonol. **21**, 184-188.

RATJEN,F., RIETSCHEL,E., GRIESE,M., BALLMANN,M., KLEINAU,I., DORING,G., REINHARDT,D. & PAUL,K. (2000) Fractional analysis of bronchoalveolar lavage fluid cytology in cystic fibrosis patients with normal lung function. Bronchoalveolar lavage for the evaluation of anti-inflammatory treatment (BEAT) study group

Eur. Respir. J **15**, 141-145.

READING,R., WATSON,J.G., PLATT,J.W. & BIRD,A.G. (1987) Pulmonary haemosiderosis and gluten. *Arch. Dis. Child* **62**, 513-515.

RIEDLER,J., GRIGG,J., STONE,C., TAURO,G. & ROBERTSON,C.F. (1995) Bronchoalveolar lavage cellularity in healthy children. *Am. J Respir Crit Care Med.* **152**, 163-168.

RIEGER C., VON DER HARDT H., SENNHAUSEN F.H., WAHN U., ZACH M & (HRSG.) (1999) *Pädiatrische Pneumologie*.

RONCHETTI,R., MIDULLA,F., SANDSTROM,T., BJERMER,L., ZEBRAK,J., PAWLIK,J., VILLA,M.P. & VILLANI,A. (1999) Bronchoalveolar lavage in children with chronic diffuse parenchymal lung disease

Pediatr. Pulmonol. **27**, 395-402.

ROSSI,G.A., BALZANO,E., BATTISTINI,E., ODDERA,S., MARCHESE,P., ACQUILA,M., FREGONESE,B. & MORI,P.G. (1992) Long-term prednisone and azathioprine treatment of a patient with idiopathic pulmonary hemosiderosis.

Pediatr. Pulmonol. **13**, 176-180.

SAEED,M.M., WOO,M.S., MACLAUGHLIN,E.F., MARGETIS,M.F. & KEENS,T.G. (1999) Prognosis in pediatric idiopathic pulmonary hemosiderosis.

Chest **116**, 721-725.

SCHELLHASE,D.E., FAWCETT,D.D., SCHUTZE,G.E., LENSING,S.Y. & TRYKA,A.F. (1998) Clinical utility of flexible bronchoscopy and bronchoalveolar lavage in young children with recurrent wheezing. *J Pediatr.* **132**, 312-318.

SCHOCH,O.D., SCHANZ,U., KOLLER,M., NAKATA,K., SEYMOUR,J.F., RUSSI,E.W. & BOEHLER,A. (2002) BAL findings in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with GM-CSF. *Thorax* **57**, 277-280.

SCHWARZ,M.I. & BROWN,K.K. (2000) Small vessel vasculitis of the lung. *Thorax* **55**, 502-510.

SEYMOUR,J.F., PRESNEILL,J.J., SCHOCH,O.D., DOWNIE,G.H., MOORE,P.E., DOYLE,I.R., VINCENT,J.M., NAKATA,K., KITAMURA,T., LANGTON,D., PAIN,M.C. & DUNN,A.R. (2001) Therapeutic efficacy of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with idiopathic acquired alveolar proteinosis. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* **163**, 524-531.

SHIELDS,M.D., BROWN,V., STEVENSON,E.C., FITCH,P.S., SCHOCK,B.C., TURNER,G., TAYLOR,R. & ENNIS,M. (1999) Serum eosinophilic cationic protein and blood eosinophil counts for the prediction of the presence of airways inflammation in children with wheezing
Clin. Exp. Allergy **29**, 1382-1389.

STEVENSON,E.C., TURNER,G., HEANEY,L.G., SCHOCK,B.C., TAYLOR,R., GALLAGHER,T., ENNIS,M. & SHIELDS,M.D. (1997) Bronchoalveolar lavage findings suggest two different forms of childhood asthma
Clin. Exp. Allergy **27**, 1027-1035.

TESSIER,V., CHADELAT,K., BACULARD,A., HOUSSET,B. & CLEMENT,A. (1996) BAL in children: a controlled study of differential cytology and cytokine

expression profiles by alveolar cells in pediatric sarcoidosis. *Chest* **109**, 1430-1438.

TOMII,K., IWATA,T., OIDA,K., KOHRI,Y., TAGUCHI,Y., NANBU,Y., KUBO,Y., YUBA,Y. & MINO,M. (1990) [Bronchiectasis with normal paranasal sinus roentgenogram]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* **28**, 551-557.

TRAVIS,W.D., COLBY,T.V., LOMBARD,C. & CARPENTER,H.A. (1990) A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse pulmonary hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am. J Surg. Pathol.* **14**, 1112-1125.

UCHIDA,K., NAKATA,K., TRAPNELL,B.C., TERAOKA,T., HAMANO,E., MIKAMI,A., MATSUSHITA,I., SEYMOUR,J.F., OH-EDA,M., ISHIGE,I., EISHI,Y., KITAMURA,T., YAMADA,Y., HANAOKA,K. & KEICHO,N. (2004) High-affinity autoantibodies specifically eliminate granulocyte-macrophage colony-stimulating factor activity in the lungs of patients with idiopathic pulmonary alveolar proteinosis
Blood **103**, 1089-1098.

UMAR,S.H. & KANTH,A. (1999) Disseminated cutaneous herpes simplex virus type-1 with interstitial pneumonia as a first presentation of AIDS. *J. Natl. Med. Assoc.* **91**, 471-474.

VON DER HARDT,H. & LEBEN,M. (1976) Bodyplethysmography in healthy children. Measurement of intrathoracic gas volume and airway resistance. *Eur. J. Pediatr.* **124**, 13-21.

WARNER,J.O., MARGUET,C., RAO,R., ROCHE,W.R. & POHUNEK,P. (1998) Inflammatory mechanisms in childhood asthma. *Clin. Exp. Allergy* **28 Suppl 5**, 71-75.

WATANABE,Y., NISHIYAMA,Y., KANAYAMA,H., ENOMOTO,K., KATO,K. & TAKEICHI,M. (1987) Congenital bronchiectasis due to cartilage deficiency: CT demonstration. *J Comput. Assist. Tomogr.* **11**, 701-703.

WAYNE,K.S. & TAUSSIG,L.M. (1976) Probable familial congenital bronchiectasis due to cartilage deficiency (Williams-Campbell syndrome). *Am. Rev. Respir Dis.* **114**, 15-22.

WILLIAMS,H. & CAMPBELL,P. (1960) Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree. *Arch. Dis. Child* **35**, 182-191.

WRIGHT,A.L., HOLBERG,C.J., MORGAN,W.J., TAUSSIG,L.M., HALONEN,M. & MARTINEZ,F.D. (1996) Recurrent cough in childhood and its relation to asthma. *Am. J Respir Crit Care Med.* **153**, 1259-1265.

YAO,T.C., HUNG,I.J., JAING,T.H. & YANG,C.P. (2002) Pitfalls in the diagnosis of idiopathic pulmonary haemosiderosis
Arch. Dis. Child **86**, 436-438.

YAO,T.C., HUNG,I.J., WONG,K.S., HUANG,J.L. & NIU,C.K. (2003) Idiopathic pulmonary haemosiderosis: an Oriental experience
J Paediatr. Child Health **39**, 27-30.

YIKE,I., MILLER,M.J., SORENSON,W.G., WALENGA,R., TOMASHEFSKI,J.F., Jr. & DEARBORN,D.G. (2002) Infant animal model of pulmonary mycotoxicosis induced by *Stachybotrys chartarum*. *Mycopathologia* **154**, 139-152.

ZAPLETAL A., SAMANEK M. & PAUL T. Lung function in children and adolescens. Methods, reference values. Karger, Basel . 1987.

8 Anhang

Tabelle 14 Klinische Parameter Asthma

Nummer	Geschlecht	Geburtsdatum	BAL Datum	Alter bei BAL in Jahren	Allergie	Atopie	Frühgeborene	Steroide		Obstruktiv	Ort
								inhalativ	systemisch		
Asthma1	w	21.10.1991	20.09.1999	7,81	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	ja	li UL
Asthma2	m	15.08.1990	09.12.1999	9,19	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	ja	re UL
Asthma3	w	31.08.1982	14.11.1997	15	ja	ja	k.A.	k.A.	k.A.	nein	re UL
Asthma4	m	28.10.1990	04.12.1997	7	ja	ja	k.A.	k.A.	k.A.	nein	k.A.
Asthma5	w	28.04.1995	30.10.1997	2,47	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Asthma6	w	18.10.1995	20.04.2001	5,43	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	ja	k.A.
Asthma7	w	11.06.1993	06.09.2001	8,12	nein	nein	k.A.	ja	k.A.	ja	k.A.
Asthma8	m	07.07.1996	26.11.1999	3,34	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re ML
Asthma9	m	02.01.1987	18.12.1998	11,8	ja	ja	k.A.	k.A.	k.A.	ja	re ML
Asthma10	m	24.11.2000	01.06.2001	0,51	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re UL
Asthma11	w	09.09.1992	01.02.1999	6,31	nein	nein	ja	k.A.	k.A.	nein	re ML
Asthma12	m	k.A.	24.01.2002	k.A.	ja	ja	k.A.	k.A.	k.A.	ja	k.A.
Asthma13	w	22.03.1998	30.05.2001	3,15	ja	ja	ja	k.A.	k.A.	ja	k.A.
Asthma14	m	04.09.1990	10.09.1998	7,91	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	nein	k.A.
Asthma15	m	07.10.1999	15.05.2000	0,6	ja	ja	ja	ja	ja	k.A.	re UL
Asthma16	m	21.08.1996	14.01.1999	2,36	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	ja	k.A.
Asthma17	m	22.05.2000	04.05.2001	0,94	nein	nein	ja	k.A.	k.A.	k.A.	re UL
Asthma18	m	31.03.1994	01.02.2001	6,74	ja	ja	k.A.	ja	ja	ja	re ML
Asthma19	w	12.07.1994	10.11.1999	5,25	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re OL

m: männlich, w: weiblich, re OL: rechter Oberlappen, re ML: rechter Mittellappen, re UL: rechter Unterlappen, li OL: linker Oberlappen, li ML: linker Mittellappen, li UL: linker Unterlappen, k.A.: keine Angabe.

Tabelle 15 Asthma Individualwerte

Nr.	Gesamtzellen in 10 ⁴ /ml	Makrophagen in %	Lymphozyten in %	Neutrophile in %	Eosinophile in %
Asthma1	2,1	88	3	0	6
Asthma2	81,3	31	10	55	4
Asthma3	6,5	90	4	1	4
Asthma4	8,5	65	29	3	3
Asthma5	67,5	76	11	10	2
Asthma6	30,5	50	9	39	2
Asthma7	13	52	42	4	2
Asthma8	21	77	11	11	1
Asthma9	48	95	4	1	0
Asthma10	9,5	63,5	18,5	16,5	0
Asthma11	15,5	82	16	2	0
Asthma12	24,5	90	5	5	0
Asthma13	25,5	94	3	3	0
Asthma14	9	92	7	1	0
Asthma15	5	97	1	2	0
Asthma16	15,5	94	6	0	0
Asthma17	9	93,5	3	3,5	0
Asthma18	18,5	86	10	4	0
Asthma19	5,5	66	14	20	0

angegeben ist der relative Anteil im Pool der Lavage

Tabelle 16 Asthma

	Gültige N	Median	Percentile 25	Percentile 75	Mittelwert	SEM
Makrophagen	19	86,0	65,0	93,5	78,0	4,3
Lymphozyten	19	9,0	4,0	14,0	10,9	2,3
Neutrophile	19	3,5	1,0	11,0	9,5	3,3
Eosinophile	19	0,0	0,0	2,0	1,3	0,4

angegebenen ist der Prozentsatz im Pool der Lavage, SEM Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 17 Klinische Parameter Chron. Bronchitis

Nummer	Geschlecht	Geburtsdatum	BAL Datum	Alter bei BAL in Jahren	Allergie	Atopie	Frühgeborene	Steroide		Obstruktiv	Ort
								inhalativ	systemisch		
Chron. Bronchitis1	m	30.09.1999	28.03.2001	1,47	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re ML
Chron. Bronchitis2	w	13.03.1997	07.11.2001	4,59	nein	nein	k.A.	k.A.	ja	nein	k.A.
Chron. Bronchitis3	m	28.08.1997	09.07.1999	1,84	ja	ja	k.A.	ja	k.A.	ja	re UL
Chron. Bronchitis4	w	19.11.1994	06.02.2002	7,12	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Chron. Bronchitis5	w	06.05.1990	12.12.2001	11,44	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	nein	k.A.
Chron. Bronchitis6	m	22.08.1996	20.02.2001	4,43	ja	ja	k.A.	k.A.	k.A.	ja	k.A.
Chron. Bronchitis7	m	18.03.1989	06.07.1998	9,17	nein	nein	k.A.	ja	ja	nein	k.A.
Chron. Bronchitis8	m	14.02.1998	07.10.1998	0,64	ja	ja	ja	k.A.	k.A.	k.A.	re UL
Chron. Bronchitis9	m	25.11.1995	11.02.1999	3,17	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re OL
Chron. Bronchitis10	m	27.09.1994	10.12.1998	4,15	ja	ja	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	li OL
Chron. Bronchitis11	m	20.06.1995	05.06.1997	1,93	nein	nein	ja	k.A.	k.A.	k.A.	re OL
Chron. Bronchitis12	w	17.12.1989	04.08.1999	9,5	nein	nein	ja	k.A.	k.A.	nein	re ML
Chron. Bronchitis13	m	20.05.1990	30.05.2001	10,88	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	nein	re ML

Chron. Bronchitis14	m	29.10.1997	10.01.2002	4,14	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	nein	k.A.
Chron. Bronchitis15	w	14.01.1997	26.10.1998	1,76	ja	ja	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re OL
Chron. Bronchitis16	w	30.07.1997	19.06.2000	2,85	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re ML
Chron. Bronchitis17	w	24.04.2002	07.08.2002	0,28	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	ja	k.A.
Chron. Bronchitis18	m	24.04.1994	12.11.1998	4,49	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re ML
Chron. Bronchitis19	m	25.09.1995	17.11.1999	4,09	nein	nein	k.A.	ja	ja	k.A.	re OL
Chron. Bronchitis20	w	31.01.2000	12.01.2001	0,94	nein	nein	ja	ja	ja	ja	re UL
Chron. Bronchitis21	w	10.09.1991	02.11.1998	7,05	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	nein	li UL
Chron. Bronchitis22	w	23.11.2000	26.07.2001	0,67	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Chron. Bronchitis23	m	12.09.1998	16.07.1999	0,83	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Chron. Bronchitis24	m	14.03.2000	22.12.2000	0,76	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Chron. Bronchitis25	w	11.02.1996	07.02.2000	3,93	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Chron. Bronchitis26	w	31.08.2001	18.07.2002	0,87	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	nein	k.A.
Chron. Bronchitis27	m	21.10.1996	20.01.2002	5,18	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	nein	k.A.
Chron. Bronchitis28	w	15.07.1998	15.03.1999	0,66	nein	nein	ja	k.A.	ja	ja	re ML
Chron. Bronchitis29	w	12.09.1996	30.07.1999	2,84	nein	nein	nein	ja	ja	k.A.	re ML
Chron. Bronchitis30	m	17.09.1996	24.04.1997	0,59	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Chron. Bronchitis31	w	25.06.1998	18.08.1999	1,13	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re OL
Chron. Bronchitis32	w	24.02.1982	16.11.1998	16,5	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	nein	Lingula

Chron. Bronchitis33	w	14.07.1999	09.11.2001	2,29	nein	nein	k.A.	ja	ja	ja	k.A.
Chron. Bronchitis34	m	21.05.1999	01.12.1999	0,52	nein	nein	k.A.	ja	k.A.	k.A.	re UL

m: männlich, w: weiblich, re OL: rechter Oberlappen, re ML: rechter Mittellappen, re UL: rechter Unterlappen, li OL: linker Oberlappen, li ML: linker Mittellappen, li UL: linker Unterlappen, k.A.: keine Angabe.

Tabelle 18 Chronische Bronchitis Individualwerte

Nr.	Gesamtzellen in 10 ⁴ /ml	Makrophagen in %	Lymphozyten in %	Neutrophile in %	Eosinophile in %
Chron. Bronchitis1	99	56	10	30	4
Chron. Bronchitis2	.	7	6	84	3
Chron. Bronchitis3	27,5	79	10	8	3
Chron. Bronchitis4	12,5	83	6	8	2
Chron. Bronchitis5	11	77	10	11	2
Chron. Bronchitis6	.	5	5	89	1
Chron. Bronchitis7	13	83	10	6	1
Chron. Bronchitis8	24	72	26	1	1
Chron. Bronchitis9	21	61	14	23	1
Chron. Bronchitis10	26,5	55	4	40	1
Chron. Bronchitis11	29	53	20	25	1
Chron. Bronchitis12	5,5	85	12	2	1
Chron. Bronchitis13	9,5	94	5	0	1
Chron. Bronchitis14	28	87	10	2	1
Chron. Bronchitis15	29,5	37,5	25	37,5	1
Chron. Bronchitis16	12	88	6	5	1
Chron.	26	77	22	1	0

Bronchitis17					
Chron. Bronchitis18	14,5	81	11	8	0
Chron. Bronchitis19	15	94	4	2	0
Chron. Bronchitis20	49,5	65	7	28	0
Chron. Bronchitis21	18	63	30	7	0
Chron. Bronchitis22	10,5	68	28	4	0
Chron. Bronchitis23	13	98	2	0	0
Chron. Bronchitis24	20,5	58	12	30	0
Chron. Bronchitis25	21	43	10	47	0
Chron. Bronchitis26	17	72	14	14	0
Chron. Bronchitis27	33	62	35	3	0
Chron. Bronchitis28	16,7	81	16	3	0
Chron. Bronchitis29	30	88	10	2	0
Chron. Bronchitis30	76	98	1	1	0
Chron. Bronchitis31	2	1	8	90	0
Chron. Bronchitis32	5,4	89	10	1	0
Chron. Bronchitis33	87	31	2	67	0
Chron. Bronchitis34	15	80	6	14	0

angegeben ist der relative Anteil im Pool der Lavage

Tabelle 19 chronische Bronchitis

	Gültige N	Median	Percentile 25	Percentile 75	Mittelwert	SEM
Makrophagen	34	74,5	56,0	85,0	66,8	4,4
Lymphozyten	34	10,0	6,0	14,0	12,0	1,5
Neutrophile	34	8,0	2,0	30,0	20,4	4,6

Eosinophile	34	0,0	0,0	1,0	0,7	0,2
-------------	----	-----	-----	-----	-----	-----

angegebenen ist der Prozentsatz im Pool der Lavage, SEM Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 20 Klinische Parameter Bronchitis: GÖR, Stenose, Sonstige, Kardial und TBC

Nummer	Geschlecht	Geburtsdatum	BAL Datum	Alter bei BAL in Jahren	Allergie	Atopie	Frühgeborene	Steroide		Obstruktiv	Ort
								inhalativ	systemisch		
GÖR1	m	28.05.1999	20.11.2002	3,43	nein	nein	nein	ja	k.A.	k.A.	k.A.
GÖR2	w	20.07.1994	06.07.2000	5,88	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	nein	k.A.
GÖR3	w	11.06.1995	18.12.1995	0,51	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re ML
GÖR4	m	15.09.1998	16.06.1999	0,74	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re ML
GÖR5	m	04.10.1991	08.09.1999	7,82	nein	ja	k.A.	k.A.	ja	nein	k.A.
GÖR6	w	11.10.1998	27.10.1999	1,03	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re UL
Stenose1	w	06.12.1988	27.08.1998	9,59	ja	ja	nein	ja	k.A.	ja	re ML
Stenose2	m	26.03.1993	02.07.1998	5,19	nein	ja	nein	k.A.	k.A.	nein	re ML
Stenose3	w	24.06.2000	13.06.2002	1,94	k.A.	k.A.	ja	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Stenose4	w	25.08.1986	17.11.1997	11,07	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	nein	li ML
Stenose5	w	20.12.1995	05.06.1997	1,44	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re UL
HLTX1	m	10.02.1989	16.01.2001	11,77	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	ja	Lingula
HLTX2	m	16.09.1981	26.04.2000	18,36	nein	nein	k.A.	ja	ja	ja	k.A.
Sonstige1	w	03.04.1997	16.05.2001	4,06	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	ja	k.A.
Sonstige2	m	02.09.2002	31.10.2002	0,16	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Sonstige3	m	07.10.1998	06.12.2001	3,12	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Sonstige4	m	09.01.1995	16.09.1999	4,62	nein	nein	ja	k.A.	k.A.	k.A.	re ML
Sonstige5	w	19.04.2000	31.01.2002	1,76	nein	nein	ja	k.A.	k.A.	k.A.	re OL
Sonstige6	m	30.03.2000	30.04.2001	1,07	ja	ja	ja	k.A.	k.A.	k.A.	re ML
Sonstige7	w	16.12.1991	22.05.1997	5,36	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

Kardial1	w	11.12.1996	30.04.1997	0,38	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
TBC1	w	22.05.1991	07.07.1997	6,04	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	ja	k.A.
TBC2	w	11.05.1997	20.07.1998	1,18	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re UL
TBC3	m	08.10.1992	23.07.1997	4,73	nein	nein	nein	k.A.	ja	k.A.	li UL
TBC4	m	06.10.1998	21.06.1999	0,7	nein	ja	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re ML

m: männlich, w: weiblich, re OL: rechter Oberlappen, re ML: rechter Mittellappen, re UL: rechter Unterlappen, li OL: linker Oberlappen, li ML: linker Mittellappen, li UL: linker Unterlappen, k.A.: keine Angabe.

Tabelle 21 Bronchitis: GÖR, Stenose, Sonstige, Kardial und TBC Individualwerte

Nr.	Gesamtzellen in 10 ⁴ /ml	Makrophagen in %	Lymphozyten in %	Neutrophile in %	Eosinophile in %
GÖR1	67	66	19	13	1
GÖR2	73	60	12	27	1
GÖR3	24	90	7	3	0
GÖR4	21	86	10	4	0
GÖR5	6,5	88	10	2	0
GÖR6	10	78	20	2	0
Stenose1	32,5	88	9	1	2
Stenose2	14	80	16	2	2
Stenose3	48,6	86	12	1	1
Stenose4	7	92	7,2	0,4	0,4
Stenose5	8,8	97	2	1	0
HLTX1	40	30	2	68	0
HLTX2	62,5	85	3	12	0
Sonstige1	40,5	47	11	40	2
Sonstige2	10,5	98	0	1	1
Sonstige3	26,5	22	6	72	0
Sonstige4	44,5	26	27	37	10
Sonstige5	12	65	28	5	1
Sonstige6	13,5	90,7	6,7	2,2	0,2

Sonstige7	35	69	23	7	0
Kardial1	27,5	80	10	8	1
TBC1	15	90	6	2	2
TBC2	10,2	86	9	3	1
TBC3	21	73	16	5	1
TBC4	85	38	11	50	0

angegeben ist der relative Anteil im Pool der Lavage

Tabelle 22 Klinische Parameter Pneumonie

Nummer	Geschlecht	Geburtsdatum	BAL Datum	Alter bei BAL in Jahren	Allergie	Atopie	Frühgeborene	Steroide		Obstruktiv	Ort
								inhalativ	systemisch		
Pneumonie1	m	03.08.1995	15.05.1997	1,76	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Pneumonie2	w	28.04.1997	14.05.1998	1,03	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re UL
Pneumonie3	m	28.12.1998	20.09.2000	1,7	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	k.A.	li UL
Pneumonie4	m	10.03.1998	06.07.1998	0,32	nein	ja	nein	ja	k.A.	k.A.	k.A.
Pneumonie5	w	26.08.1997	07.02.2002	4,39	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re ML
Pneumonie6	w	24.07.1992	05.11.1997	5,21	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	ja	li UL
Pneumonie7	w	07.06.1986	22.07.1999	12,95	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	nein	Lingula
Pneumonie8	m	28.01.1996	16.07.1998	2,43	ja	ja	nein	k.A.	k.A.	k.A.	li UL
Pneumonie9	m	09.06.2001	19.12.2002	1,51	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Pneumonie10	w	07.07.1994	10.07.2000	5,93	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	nein	re ML
Pneumonie11	m	07.09.2001	29.11.2002	1,21	k.A.	k.A.	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Pneumonie12	w	16.05.1997	07.02.2001	3,67	nein	k.A.	ja	ja	ja	k.A.	k.A.
Pneumonie13	w	15.09.1978	11.07.1997	18,56	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	ja	k.A.
Pneumonie14	m	14.01.1998	20.01.1999	1	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	ja	re UL
Pneumonie15	m	12.05.2000	15.02.2001	0,75	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	li OL
Pneumonie16	w	01.06.1995	24.07.2000	5,08	ja	ja	k.A.	ja	k.A.	ja	re UL

m: männlich, w: weiblich, re OL: rechter Oberlappen, re ML: rechter Mittellappen, re UL: rechter Unterlappen, li OL: linker Oberlappen, li ML: linker Mittellappen, li UL: linker Unterlappen, k.A.: keine Angabe.

Tabelle 23 Pneumonie Individualwerte

Nr.	Gesamtzellen in 10 ⁴ /ml	Makrophagen in %	Lymphozyten in %	Neutrophile in %	Eosinophile in %
Pneumonie1	10,4	35,5	52,5	9	3
Pneumonie2	50	50	8	40	1
Pneumonie3	42,5	79	6	14	1
Pneumonie4	33	75	23	2	0
Pneumonie5	.	25	7	68	0
Pneumonie6	11,5	58	35	3	0
Pneumonie7	.	5	2	93	0
Pneumonie8	8,6	18	11	71	0
Pneumonie9	43,5	64	19	17	0
Pneumonie10	5,5	91	8	1	0
Pneumonie11	108,5	64	32	4	0
Pneumonie12	11	50	42	8	0
Pneumonie13	73	5	4	91	0
Pneumonie14	20	78	3	19	0
Pneumonie15	21	68	11	21	0
Pneumonie16	21	87	8	5	0

angegeben ist der relative Anteil im Pool der Lavage

Tabelle 24 Pneumonie

	Gültige N	Median	Percentile 25	Percentile 75	Mittelwert	SEM
Makrophagen	16	61,0	30,3	76,5	53,3	7,0
Lymphozyten	16	9,5	6,5	27,5	17,0	3,9
Neutrophile	16	15,5	4,5	54,0	29,1	8,2

Eosinophile	16	0,0	0,0	0,0	0,3	0,2
-------------	----	-----	-----	-----	-----	-----

angegebenen ist der Prozentsatz im Pool der Lavage, SEM Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 25 Klinische Parameter Immundefekt

Nummer	Geschlecht	Geburtsdatum	BAL Datum	Alter bei BAL in Jahren	Allergie	Atopie	Frühgeborene	Steroide		Obstruktiv	Ort
								inhalativ	systemisch		
Immundefekt1	m	12.04.1992	14.10.1997	5,43	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	nein	re UL
Immundefekt2	m	08.06.1989	15.07.1999	9,96	nein	nein	k.A.	ja	k.A.	nein	re UL
Immundefekt3	w	19.09.1996	23.08.2002	5,85	k.A.	k.A.	k.A.	ja	ja	k.A.	k.A.
Immundefekt4	m	27.06.1996	12.02.2001	4,56	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re OL
Immundefekt5	m	08.06.1997	21.08.1997	0,2	nein	nein	nein	ja	ja	k.A.	li OL
Immundefekt6	w	19.11.1995	16.12.1998	3,03	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re OL
Immundefekt7	w	01.07.2000	05.04.2001	0,75	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Immundefekt8	w	20.07.1988	07.06.2000	11,72	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	nein	li UL
Immundefekt9	m	02.06.1991	17.02.2000	8,59	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Immundefekt10	m	11.10.1983	02.05.2001	17,32	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Immundefekt11	m	05.08.1987	03.12.1997	10,19	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Immundefekt12	m	21.07.1992	20.07.1998	5,92	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re OL
Immundefekt13	m	25.11.1994	17.09.1997	2,77	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Immundefekt14	m	02.01.1998	04.05.1998	0,33	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	re UL

m: männlich, w: weiblich, re OL: rechter Oberlappen, re ML: rechter Mittellappen, re UL: rechter Unterlappen, li OL: linker Oberlappen, li ML: linker Mittellappen, li UL: linker Unterlappen, k.A.: keine Angabe.

Tabelle 26 Immundefekt Individualwerte

Nr.	Gesamtzellen in 10 ⁴ /ml	Makrophagen in %	Lymphozyten in %	Neutrophile in %	Eosinophile in %
Immundefekt1	92,5	54	20	5	21
Immundefekt2	88	75	2	18	5
Immundefekt3	33	28	54	7	2
Immundefekt4	19	92,2	5,7	0,7	1
Immundefekt5	1,8	17	6	76	1
Immundefekt6	2,2	19	13	67	1
Immundefekt7	17,3	63	32	5	0
Immundefekt8	4,5	28	65	7	0
Immundefekt9	3,5	64	10	26	0
Immundefekt10	4	97	2	1	0
Immundefekt11	10	68	30	2	0
Immundefekt12	25	52	44	4	0
Immundefekt13	35
Immundefekt14

angegeben ist der relative Anteil im Pool der Lavage, bei den fehlenden Werten wurde keine Differenzierung der Zellen im Pool durchgeführt.

Tabelle 27 Immundefekt

	Gültige N	Median	Percentile 25	Percentile 75	Mittelwert	SEM
Makrophagen	12	58,5	28,0	71,5	54,8	7,8
Lymphozyten	12	16,5	5,9	38,0	23,6	6,2
Neutrophile	12	6,0	3,0	22,0	18,2	7,5
Eosinophile	12	0,5	0,0	1,5	2,6	1,7

angegebenen ist der Prozentsatz im Pool der Lavage, SEM Standardfehler des Mittelwertes

Tabelle 28 Mikrobiologie bei Immundefekt

Nr.	Bakterien	Viren	Pilze
Immundefekt1	wenig Pseudomonas sp.	Adeno-Ag Elisa positiv	k.A.
Immundefekt2	vergrünende Strept.	k.A.	Penicillium species, Aspergillus flavus
Immundefekt3	k.A.	k.A.	Pneumocystis carinii
Immundefekt4	Rachenflora	Adenoviren, EBV	Negativ
Immundefekt5	k.A.	Adenoviren	k.A.
Immundefekt6	Strep. salivarius +++ , vergrünende Strept. *	negativ	Aspergillus*
Immundefekt7	Rachenflora	RSV pos; HSV neg; CMV neg; HHV6 PCR 17.00Geq/ml; Adeno-PCR pos; Influenza neg	Negativ
Immundefekt8	negativ	k.A.	Negativ
Immundefekt9	negativ	negativ	Negativ
Immundefekt10	k.A.	k.A.	k.A.
Immundefekt11	Rachenflora	k.A.	Negativ
Immundefekt12	negativ	k.A.	k.A.
Immundefekt13	negativ	negativ	Negativ
Immundefekt14	negativ	negativ	Pneumocystis carinii

* in der Lungenbiopsie, k.A.: es lagen keine Informationen vor

Tabelle 29 Klinische Parameter Kontrolle

Nummer	Geschlecht	Geburtsdatum	BAL Datum	Alter bei BAL in Jahren	Allergie	Atopie	Frühgeborene	Steroide		Obstruktiv	Ort
								inhalativ	systemisch		
Kontrolle1	m	15.09.1992	29.05.2001	8,59	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re UL
Kontrolle2	w	31.08.1998	01.03.1999	0,5	nein	nein	nein	ja	ja	k.A.	k.A.
Kontrolle3	w	21.04.1997	07.12.1998	1,61	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Kontrolle4	m	17.05.1990	07.12.2000	10,41	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re UL
Kontrolle5	m	16.05.1992	20.07.2001	9,05	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re UL
Kontrolle6	w	09.09.1997	23.02.1999	1,44	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Kontrolle7	w	01.01.1995	04.07.2001	6,42	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Kontrolle8	w	10.12.1987	01.04.1999	11,15	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re ML
Kontrolle9	m	17.06.1990	28.06.1999	8,91	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	re ML
Kontrolle10	m	01.12.1997	02.03.1999	1,24	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Kontrolle11	m	24.07.1998	25.02.1999	0,58	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Kontrolle12	m	26.10.1994	26.01.1999	4,19	nein	nein	ja	ja	k.A.	k.A.	k.A.
Kontrolle13	w	19.06.1997	19.02.2002	4,6	k.A.	k.A.	k.A.	ja	k.A.	k.A.	k.A.
Kontrolle14	m	23.04.1996	21.02.1999	2,79	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Kontrolle15	m	09.07.1997	11.10.1999	2,22	nein	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Kontrolle16	m	27.04.1998	02.02.1999	0,75	nein	nein	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

m: männlich, w: weiblich, re OL: rechter Oberlappen, re ML: rechter Mittellappen, re UL: rechter Unterlappen, li OL: linker Oberlappen, li ML: linker Mittellappen, li UL: linker Unterlappen, k.A.: keine Angabe.

Tabelle 30 Kontrolle Individualwerte

Nr.	Gesamtzellen in 10 ⁴ /ml	Makrophagen in %	Lymphozyten in %	Neutrophile in %	Eosinophile in %
Kontrolle1	18	83	13	3	1
Kontrolle2	20	84	14	1	1
Kontrolle3	4,9	90	10	0	0
Kontrolle4	7	81	15	4	0
Kontrolle5	10	85	14	1	0
Kontrolle6	10,9	89	9	2	0
Kontrolle7	7,2	92	8	0	0
Kontrolle8	15	94,5	4,5	1	0
Kontrolle9	17	86	14	0	0
Kontrolle10	11	98	2	0	0
Kontrolle11	17	95	4	1	0
Kontrolle12	33	91	8	1	0
Kontrolle13	8	85	13	2	0
Kontrolle14	8,3	91	7	2	0
Kontrolle15	5,3	94	5	1	0
Kontrolle16

angegeben ist der relative Anteil im Pool der Lavage

Tabelle 31 Kontrolle

	Gültige N	Median	Percentile 25	Percentile 75	Mittelwert	SEM
Makrophagen	15	90,0	85,0	94,0	89,2	1,3
Lymphozyten	15	9,0	5,0	14,0	9,4	1,1
Neutrophile	15	1,0	0,0	2,0	1,3	0,3
Eosinophile	15	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1

angegebenen ist der Prozentsatz im Pool der Lavage, SEM Standardfehler des Mittelwertes

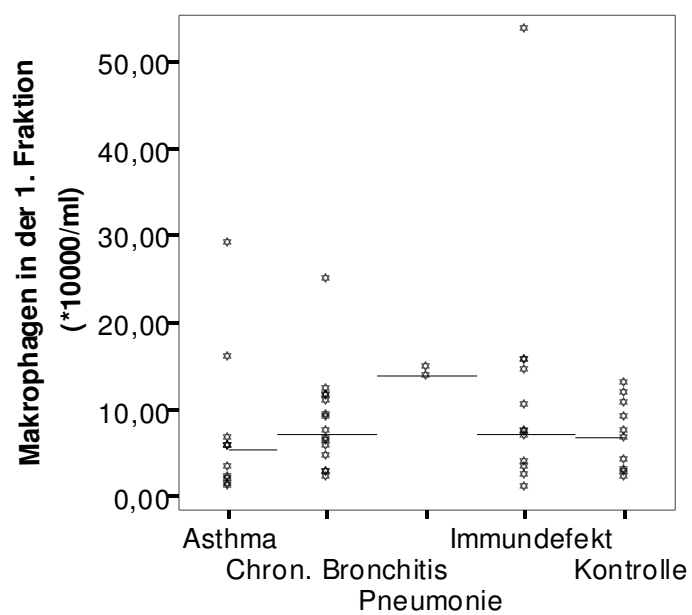


Abbildung 30 Makrophagen 1. Fraktion

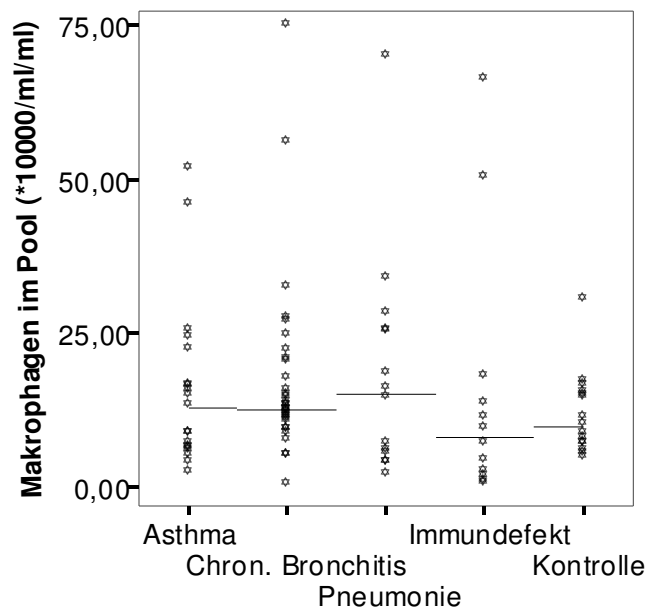


Abbildung 31 Makrophagen im Pool

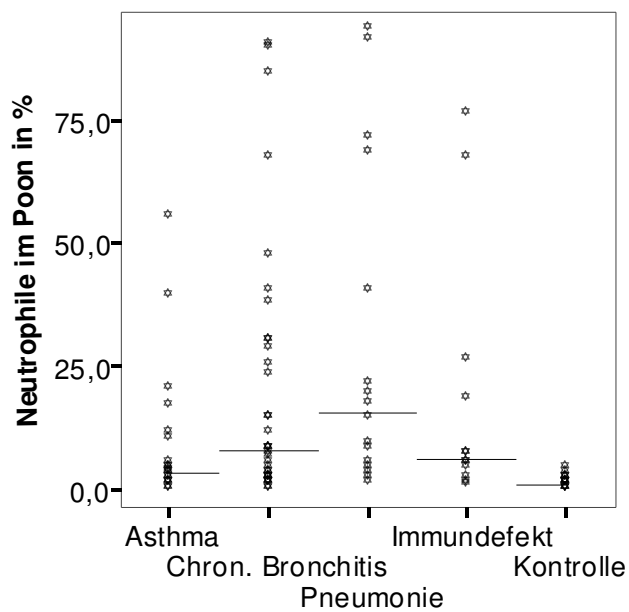


Abbildung 32 Neutrophile im Pool

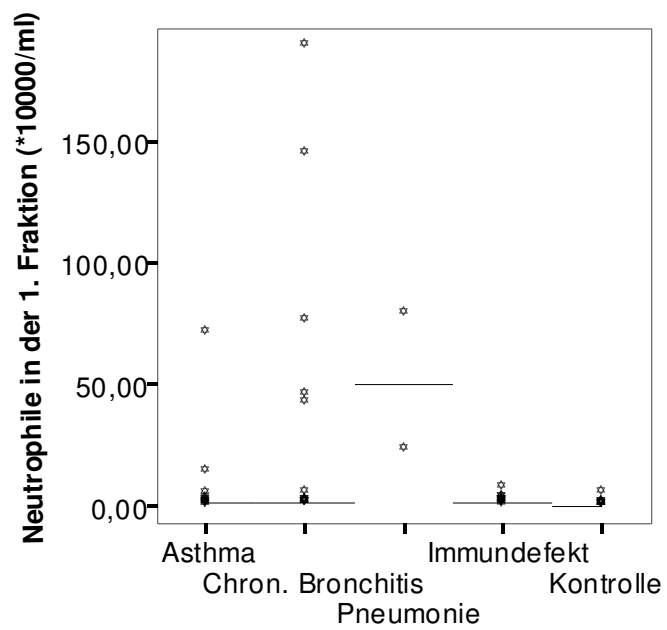


Abbildung 33 Neutrophile in der 1. Fraktion

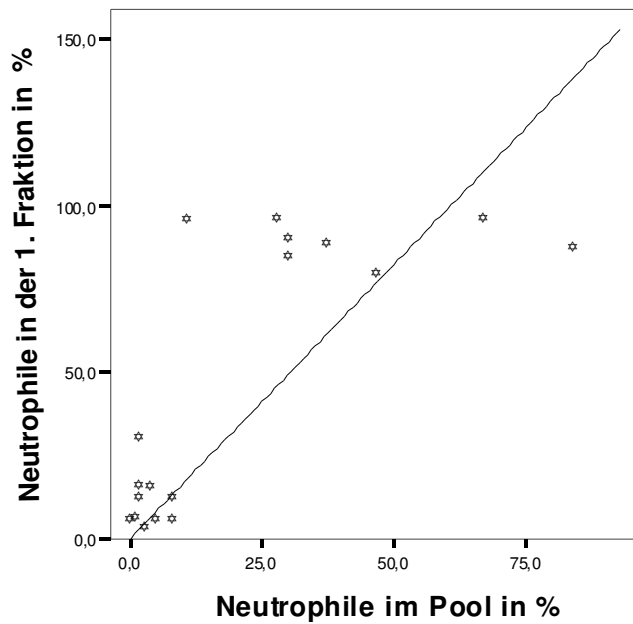


Abbildung 34 Streudiagramm Neutrophile in der Unterkategorie Chronische Bronchitis

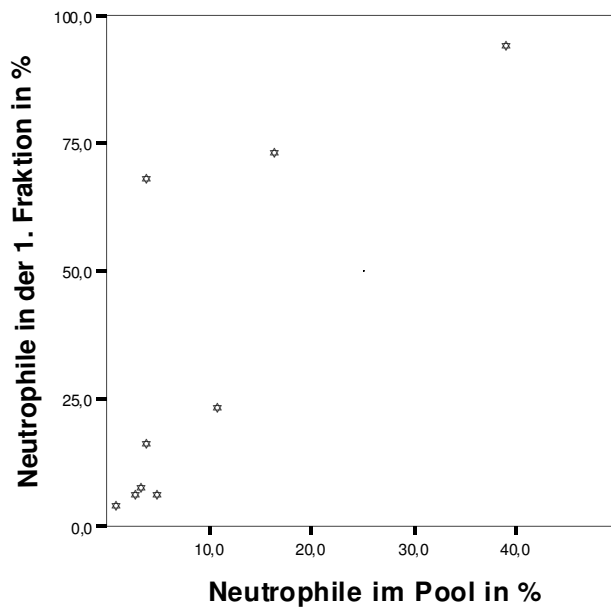


Abbildung 35 Streudiagramm Neutrophile in der Unterkategorie Asthma

Tabelle 32 Gültige N für Korrelationen von Tabelle 6

		Pool					
		Zellzahl 10 ⁴ /ml	Makrophagen in %	Lymphozyten in %	Neutrophile in %	Eosinophile in %	Zellvitalität in %
	Alter bei BAL	139	143	143	143	141	139
1. Fraktion	Zellzahl 10 ⁴ /ml	107	107	107	107	106	105
	Makrophagen in %	75	77	77	77	76	76
	Lymphozyten in %	75	77	77	77	76	76
	Neutrophile in %	75	77	77	77	76	76
	Eosinophile in %	75	77	77	77	76	76
	Zellvitalität in %	82	84	84	84	83	83
Pool	Zellzahl 10 ⁴ /ml	139	138	138	138	136	135
	Makrophagen in %	138	143	143	143	141	139
	Lymphozyten in %	138	143	143	143	141	139
	Neutrophile in %	138	143	143	143	141	139
	Eosinophile in %	136	141	141	141	141	137
	Zellvitalität in %	135	139	139	139	137	139

Tabelle 33 Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern in 1. Fraktion

		1. Fraktion					
		Zellzahl 10 ⁴ /ml	Makrophagen in %	Lymphozyten in %	Neutrophile in %	Eosinophile in %	Zellvitalität in %
	Alter bei BAL	0,101	0,098	0,031	-0,119	0,167	,291(**)
1. Fraktion	Zellzahl 10 ⁴ /ml		-,448(**)	-0,222	,541(**)	0,226	0,063
	Makrophagen in %	-,448(**)		-0,171	,862(**)	-,224(*)	-0,12
	Lymphozyten in %	-0,222	-0,171		-0,174	,247(*)	,305(**)

	Neutrophile in %	,541(**)	-,862(**)	-0,174		0,132	0,036
	Eosinophile in %	0,226	-,224(*)	,247(*)	0,132		0,127
	Zellvitalität in %	0,063	-0,12	,305(**)	0,036	0,127	
Pool	Zellzahl 10 ⁴ /ml	,431(**)	-,405(**)	-0,14	,441(**)	,295(*)	0,067
	Makrophagen in %	-,310(**)	,764(**)	-0,124	,658(**)	-,234(*)	-0,19
	Lymphozyten in %	-0,037	-,400(**)	,501(**)	0,173	0,122	,319(**)
	Neutrophile in %	,434(**)	-,712(**)	-0,085	,736(**)	0,113	0,071
	Eosinophile in %	,319(**)	-,308(**)	0,073	,238(*)	,689(**)	0,042
	Zellvitalität in %	-0,08	-0,031	,280(*)	-0,084	0,086	,809(**)

Angegeben ist je der Korrelationskoeffizient nach Spearman zwischen des in der Zeile angegeben Parameters und des Parameter in der Spalte. Das Signifikanzniveau ist folgendermaßen angegeben:

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

Die Anzahl N ist Tabelle 33 zu entnehmen

Tabelle 34 Gültige N für Korrelationen für Tabelle 33

		Zellzahl 10 ⁴ /ml	Makrophagen in %	Lymphozyten in %	Neutrophile in %	Eosinophile in %	Zellvitalität in %
1. Fraktion	Alter bei BAL	110	80	80	80	80	87
	Zellzahl 10 ⁴ /ml	110	72	72	72	72	79
	Makrophagen in %	72	80	80	80	80	80
	Lymphozyten in %	72	80	80	80	80	80
	Neutrophile in %	72	80	80	80	80	80
	Eosinophile in %	72	80	80	80	80	80
	Zellvitalität in %	79	80	80	80	80	87
Pool	Zellzahl 10 ⁴ /ml	107	75	75	75	75	82
	Makrophagen in %	107	77	77	77	77	84
	Lymphozyten in %	107	77	77	77	77	84
	Neutrophile in %	107	77	77	77	77	84

	Eosinophile in %	106	76	76	76	76	83
	Zellvitalität in %	105	76	76	76	76	83

Tabelle 35 Korrelationen Zellen im Blut und in der BAL

		Blut					
		Leukozyten /nl	Neutrophile In %	Basophile In %	Eosinophile In %	Lymphozyten In %	Monozyten N %
1. Fraktion	Zellzahl in 10 ⁴ /ml	0,12	,336(*)	0,145	-0,141	-,428(**)	0,133
	Makrophagen	0,151	-0,319	-0,145	-0,129	0,304	-0,048
	Lymphozyten	-0,144	0,112	0,275	0,137	-0,124	-0,041
	Neutrophile	-0,109	0,311	0,098	0,107	-0,269	0,075
	Eosinophile	0,005	0,308	0,145	0,064	-,413(**)	-0,073
	Mastzellen	-0,285	-0,068	0,228	,330(*)	0,053	0,094
	Plasmazellen	-0,053	0,031	0,066	-0,047	0	0,141
Pool	Zellzahl in 10 ⁴ /ml	0,079	0,19	-0,093	-0,028	-0,201	0,116
	Makrophagen	-0,057	-0,225	0,174	0,04	0,157	-0,071
	Lymphozyten	-0,064	-0,156	-0,082	0,111	0,057	0,029
	Neutrophile	0,139	,388(**)	-0,152	-0,143	-0,242	0,029
	Eosinophile	-0,076	0,168	0,117	,259(*)	-0,18	-0,133
	Mastzellen	0,008	-0,006	0,016	,283(*)	0,058	0,155
	Plasmazellen	-0,097	-0,08	0,194	0,145	0,052	-0,07

Angegeben ist je der relative Anteil, bei der Zellzahl die Anzahl in 10⁴/ml. Das

Signifikanzniveau ist folgender maßen angegeben:

** Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

* Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

9 Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
BAL	bronchoalveoläre Lavage
BALF	broncholaveoläre Lavageflüssigkeit
CF	Cystische Fibrose = Mukoviszidose
CMV	Cytomegalie Virus
CrP	C reaktives Protein, Akute-Phase Protein
CT	Computertomographie
EAA	Exogen allergische Alveolitis
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECP	eosinophiles kationisches Protein
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Sekunde
FRC	funktionale Residualkapazität
FVC	funktionelle Vitalkapazität
g	Formelbezeichnung für die Erdbeschleunigung 9,81 m/s ² .
GM-CSF	granulocyte/monocyte colony stimulating factor
GÖR	gastroösophagealer Reflux
Hb	Hämoglobin
HHV-6	humanes Herpesvirus 6
HLTX	Herz-Lungentransplantation
HR-CT	high-resolution Computertomographie
HSV	Herpes-simplex-Virus
Ig	Immunglobulin
ILD	interstitial lung disease, Interstitielle Lungenerkrankung
LHS	Lungenhämosiderose
PAP	Alveolarproteinose (<i>pulmonary alveolar proteinosis</i>)
RAST	Radio-Allergo-Sorbent-Test
RSV	Respiratory syncytial virus
TBC	Tuberkulose
v.a.	vor allem

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übersicht über ein- und ausgeschlossene Patienten.....	9
Abbildung 2 Übersicht über die Patienteneinteilung	18
Abbildung 3 Recovery bei chronischer Bronchitis	22
Abbildung 4 Recovery und Alter	23
Abbildung 5 Zytologie 1. Fraktion	25
Abbildung 6 Boxplot Zytologie Pool.....	27
Abbildung 7 Streudiagramm Gesamtzellen in der 1. Fraktion	28
Abbildung 8 Gesamtzellen im Pool.....	29
Abbildung 9 Streudiagramm Makrophagen in der 1. Fraktion	30
Abbildung 10 Streudiagramm Makrophagen im Pool	31
Abbildung 11 Streudiagramm Neutrophile in der 1. Fraktion.....	33
Abbildung 12 Streudiagramm Neutrophile im Pool.....	34
Abbildung 13 Streudiagramm Lymphozyten in der 1. Fraktion.....	36
Abbildung 14 Lymphozyten in der 1. Fraktion	36
Abbildung 15 Streudiagramm Lymphozyten im Pool.....	37
Abbildung 16 Lymphozyten im Pool	37
Abbildung 17 Eosinophile im Pool.....	39
Abbildung 18 Eosinophile im Pool.....	40
Abbildung 19 Histogramm Neutrophile in der 1. Fraktion bei chronischer Bronchitis	42
Abbildung 20 Streudiagramm Eosinophile im Pool zu Alter	45
Abbildung 21 Verhältnis Neutrophile im Blut zu Neutrophilen in der BAL.....	46
Abbildung 22 Röntgen Thorax ILD 18	64
Abbildung 23 HR-CT William-Campbell-Syndrom 1	86
Abbildung 24 HR-CT William-Campbell-Syndrom 2.....	87
Abbildung 25 CT Cholesterin-Pneumonitis.....	93
Abbildung 26 CT Lungenhämosiderose 1	106
Abbildung 27 CT Lungenhämosiderose 2	107
Abbildung 28 CT Alveolarproteinose 1	114
Abbildung 29 CT Alveolarproteinose 2.....	115

Abbildung 30 Makrophagen 1. Fraktion.....	162
Abbildung 31 Makrophagen im Pool.....	163
Abbildung 32 Neutrophile im Pool	163
Abbildung 33 Neutrophile in der 1. Fraktion	164
Abbildung 34 Streudiagramm Neutrophile in der Unterkategorie Chronische Bronchitis	165
Abbildung 35 Streudiagramm Neutrophile in der Unterkategorie Asthma	165

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Klinische Parameter.....	20
Tabelle 2 Recovery	21
Tabelle 3 Übersicht Zytologie in der 1. Fraktion	24
Tabelle 4 Übersicht Zytologie im Pool	26
Tabelle 5 Mann-Whitney-U-Test.....	32
Tabelle 6 Korrelationen der zellulären BAL-Bestandteile der Gruppen	43
Tabelle 7 Klinische Daten Interstitielle Lungenerkrankungen.....	48
Tabelle 8 Individualwerte Interstitielle Lungenerkrankungen im Pool.....	50
Tabelle 9 Normalwerte	74
Tabelle 10 BAL-Zytologie Williams-Campbell-Syndrom	88
Tabelle 11 BAL-Zytologie Cholesterin-Pneumonitis	93
Tabelle 12 BAL-Zytologie Chronisch eosinophile Pneumonie	100
Tabelle 13 BAL-Zytologie LHS	108
Tabelle 14 Klinische Parameter Asthma	143
Tabelle 15 Asthma Individualwerte.....	144
Tabelle 16 Asthma	145
Tabelle 17 Klinische Parameter Chron. Bronchitis	146
Tabelle 18 Chronische Bronchitis Individualwerte	148
Tabelle 19 chronische Bronchitis.....	149
Tabelle 20 Klinische Parameter Bronchitis: GÖR, Stenose, Sonstige, Kardial und TBC	151
Tabelle 21 Bronchitis: GÖR, Stenose, Sonstige, Kardial und TBC Individualwerte	152
Tabelle 22 Klinische Parameter Pneumonie	154
Tabelle 23 Pneumonie Individualwerte.....	155
Tabelle 24 Pneumonie	155
Tabelle 25 Klinische Parameter Immundefekt.....	157
Tabelle 26 Immundefekt Individualwerte	158
Tabelle 27 Immundefekt.....	158
Tabelle 28 Mikrobiologie bei Immundefekt	159

Tabelle 29 Klinische Parameter Kontrolle	160
Tabelle 30 Kontrolle Individualwerte.....	161
Tabelle 31 Kontrolle	161
Tabelle 32 Gültige N für Korrelationen von Tabelle 6.....	166
Tabelle 33 Korrelationen zwischen verschiedenen Parametern in 1. Fraktion	166
Tabelle 34 Gültige N für Korrelationen für Tabelle 33	167
Tabelle 35 Korrelationen Zellen im Blut und in der BAL	169

12 Lebenslauf

Tobias Michael Winter

Geburtsdatum: 6. Februar 1979
Geburtsort: Eichstätt
Eltern: Erich Winter, Dipl. Theologe
Gabriele Winter, geb. Kohl, Studienrätin
Familienstand: verheiratet mit Manuela Winter, geb. Untermayer,
Ärztin

Schul Ausbildung

1985-89 Grundschole an der Stollstraße, Ingolstadt
1989-98 Katharinen-Gymnasium in Ingolstadt
1998 Abitur

Zivildienst

8/1998-9/1999 BRK Ingolstadt, Rettungsdienst
Ausbildung zum Rettungssanitäter

Studium

10/1999-12/2005 Ludwig-Maximilians-Universität München
09/2001 Ärztliche Vorprüfung
09/2002 1. Staatsexamen
09/2004 2. Staatsexamen
10/2005 3. Staatsexamen

Famulaturen

Innere Medizin Klinikum Ingolstadt
Pädiatrie Kinderarztpraxis Dr. Singer/ Dr. Gross, Ingolstadt
Pädiatrie und Komfo Anoyke Teaching Hospital, Kumasi, Ghana
Tropenpädiatrie
Pädiatrie Dr. von Haunerschen Kinderspital, München

PJ

Innere Medizin	Klinikum Traunstein
Kinderchirurgie	Krankenhaus Schwabing, München
Pädiatrie	Klinikum Traunstein

Beruf

2/2006-8/2006	Zentrum für Kinder und Jugendliche Inn-Salzach
ab 10/2006	Pädiatrie im Klinikum Traunstein

13 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Matthias Griesse, für die Bereitstellung des Themas, die fortdauernde fachliche Unterstützung und die vielen konstruktiven Beiträge, ohne die die Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Besonders bedanken möchte ich mich außerdem bei Herrn Dr. Philipp Latzin, der sich immer für mich eingesetzt hat und auf den ich mich immer verlassen konnte.

Natürlich bedanke ich mich auch bei Silija, Oliver und Dominik, die einen Teil der Daten erhoben haben.

Meiner Frau Manuela danke ich für ihre Unterstützung, ihr Verständnis und vor allem für ihre Geduld.